

U

MEDICINĂ



PATOLOGIE MEDICALĂ 2

NEFROLOGIE. CANCEROLOGIE. NUTRIȚIE

G. BOUVENOT B. DEVULDER L. GUILLEVIN
P. QUENEAU A. SCHAEFFER

INSTITUTUL EUROPEAN



Scanned with OKEN Scanner

Patologie medicală

**G. BOUVENOT B. DEVULDER L. GUILLEVIN
P. QUENEAU A. SCHAEFFER**

2

**Nefrologie
Cancerologie
Nutriție**

Traducere de Bogdan SAVU

Institutul European
1998



TABLA DE MATERII

NEFROLOGIE

1. Semiologie	19
<i>Motive de consultație nefrologică (M. Laville)</i>	19
<i>Rapel al semiologiei nefrologice (M. Laville)</i>	20
Interogatoriul	20
Antecedente	20
Anamneză	20
Simptome raportate spontan sau care trebuie căutate	21
Examenul fizic (M. Laville)	21
Inspecție	21
Palpare	22
Examen cardiovascular	22
Examen sistematic al urinei	22
Semiologie biologică (N. Pozet, A. Hadj-Aissa)	23
Parametri urinari	23
Parametri sangvini	25
Explorarea funcțională renală	26
Semiologie radiologică (D. Lyonnet)	31
Radiografii fără pregătirea aparatului urinar	31
Urografia intravenoasă (UIV)	31
Ecografia	32
Tomodensitometria	33
Tehnici de imagistică specifice	33
Explorări izotopice (A. Yatim)	35
Indicații, tehnică și interpretare a biopsiei renale (S. Colon)	35
Citologie urinară (H. Pellet, M. Laville)	37
Citologie cantitativă	37
Citologie calitativă	37
Bacteriologie urinară (M. Laville)	38
Prelevarea	38
Interpretare	39
Sindroamele (și conduita de urmat)	39
Proteinuria (M. Laville)	39
Edemele (M. Laville)	42

Tabla de materii

Diagnostic	42
Hematuria (P. Zech, M. Laville)	43
Diagnostic	44
2. Dezechilibre hidroelectrolitice	47
<i>Tulburări ale metabolismului apei și sodiului (M. Laville)</i>	47
Deshidratările	47
Diagnostic	49
Tratament	50
Hiperhidratări	52
Diagnostic	53
Tratament	55
Hiponatremii	55
Diagnostic	56
Tratament	57
<i>Hiperkaliemii și hipokaliemii: etiologii, diagnostic și tratament (B. Allaouchiche, A. Mercatello)</i>	59
Hipokaliemii	60
Aspecte clinice și biologice	60
Etiologii	61
Tratament	63
Hiperkaliemiile	63
Aspecte clinice și biologice	63
Etiologii	64
Tratament	65
<i>Tulburări ale echilibrului acido-bazic (A. Mercatello)</i>	66
Definiții	66
Principii generale	66
Tulburări de origine respiratorie	67
Tulburări metabolice	69
Formele mixte	73
Concluzie	73
Bibliografie suplimentară	74
3. Glomerulonefrite primitive (M. Labeeuw)	75
<i>Generalități asupra diagnosticului nefropatiilor glomerulare</i>	75
Clasificarea nefropatiilor glomerulare	75
Manifestări clinice și biologice	76
Demers diagnostic	76

Tabla de materii

<i>Sindromul nefrotic</i>	77
Fiziopatologie	77
Clinică	77
Biologie	77
Diagnostic	78
Evoluție	79
Tratamentul sindromului nefrotic	80
<i>Sindromul nefritic acut</i>	81
Clinică	81
Evoluție	81
Diagnostic	83
Etiologie	83
Prognostic	84
Tratament	85
<i>Nefropatia cu depozite mesangiale de IGA</i>	86
Etiologie	86
Clinică	86
Evoluție	86
Tratament	87
Glomerulonefrita extramembranoasă	87
Etiologie	87
Clinică	88
Evoluție	88
Tratament	88
<i>Glomerulopatie cu leziuni glomerulare minime</i>	89
Etiologie	89
Clinică	89
Evoluție sub tratament	89
<i>Glomerulonefrita extracapilară</i>	90
Nefropatii glomerulare cu depozite imune granuloase 40%	90
Nefropatii glomerulare cu anticorpi „antimembrană bazală glomerulară”	91
Nefropatii glomerulare fără depozite glomerulare	91
Diagnostic	91
Evoluție	91
<i>Hialinoza segmentară și focală</i>	91
<i>Glomerulonefrita membrano-proliferativă</i>	92
4. Nefrite interstițiale cronice, infecții, litiază, insuficiență renală acută	93
<i>Nefrite interstițiale cronice (P. Zech)</i>	93

Tabla de materii

Frecvență	93
Anatomie patologică	93
Etiologie	94
Pielonefrită cronică prin infecție ascendentă	95
Cauze metabolice	96
Cauze toxice	97
Cauze diverse	98
Simptome și diagnostic	100
Semne clinice	100
Semne radiologice	100
Semne funcționale renale	101
Tratament	101
<i>Infecția aparatului urinar (P. Zech)</i>	102
Definiție, condiții și criterii de diagnostic	102
Numărul germenilor	103
Leucocituria	103
Urocultura	103
Cazuri particulare	104
Frecvență	104
Fiziopatologie	105
Tipuri clinice și evoluție	106
Bacteriuria asimptomatică	106
Sindromul de infecție urinară joasă	106
Sindromul de infecție urinară înaltă: pielonefrita acută.	107
Forme clinice	107
Evoluție	108
Infecții urinare joase	108
Infecții urinare înalte	108
Tratament	109
Mijloace terapeutice	109
Scheme terapeutice	110
Cazuri particulare	111
<i>Litiaza (M. Labeeuw)</i>	112
Litiaza calcică	114
Hipercalciuriile	114
Hiperuricuria	114
Hiperoxaluria	114
Anomaliile mai rare	115
Tratament	115
Mijloace igienodietetice	116
Medicamente	116

Tabla de materii

Alte litiaze	116
Litiază urică	116
Litiază de fosfat amoniacomagnezian	117
Litiază cistică	117
<i>Nefropatii medicamentoase (M. Laville)</i>	118
Nefropatii cronice	118
Insuficiența renală acută	118
Etiologii	118
Fiziopatologie	119
Diagnostic	121
<i>Insuficiența renală acută (B. Coronel, A. Mercatello)</i>	123
Definiție	123
Fiziopatologia insuficienței renale acute	123
Mecanisme fiziopatologice ale insuficiențelor renale acute.	123
Consecințele insuficiențelor renale acute	125
Diagnostic și conduită	126
Afirmarea IRA	126
Aprecieră gravității IRA	126
Anchetă etiologică	126
Evoluție și prognostic	127
Tratament	128
Prevenirea IRA	128
Tratament etiologic	129
Tratament de supleere	129
Tratamentul complicațiilor IRA	130
Concluzie	131
5. Nefropatii congenitale	132
<i>Polichistozele renale (M. Laville)</i>	132
Aspecte genetice	132
Maladia polichistică a adultului	133
Fiziopatologie	133
Anatomie	133
Aspecte clinice	134
Evoluție și tratament	135
Maladia polichistică infantilă	136
Anatomie	136
Diagnostic	136
Evoluție și tratament	136
<i>Sindromul Alport (P. Cochat)</i>	137

Tabla de materii

Definiție-Genetică	137
Elemente fiziopatologice	137
Criterii diagnostice ale diferitelor stadii evolutive	137
Evoluție, prognostic și tratament	138
<i>Nefronoftiza</i> (P. Cochat)	138
Definiție - Genetică	138
Elemente fiziopatologice	139
Criterii diagnostice ale diferitelor stadii evolutive	139
Evoluție, prognostic, tratament	139
<i>Tubulopatii</i> (P. Cochat)	140
Definiție	140
Simptome revelatorii	140
Principalele sindroame	140
Evoluție, prognostic, tratament	141
6. Nefropatii secundare	144
<i>Lupus eritematos diseminat</i> (D. Fouque, M. Laville)	144
Anatomie	145
Clinică	145
Evoluție și tratament	145
<i>Poliartrita reumatoidă</i> (D. Fouque)	146
Glomerulonefrita extramembranoasă	146
Amiloidoza secundară	147
<i>Sclerodermia</i> (D. Fouque)	147
Anatomie	147
Clinică	148
Tratament	149
<i>Vascularite</i> (D. Fouque, M. Laville)	149
Panarterita nodoasă (PAN)	149
Anatomie	150
Clinică	150
Tratament	151
Granulomatoza Wegener	151
Anatomie	151
Clinică	152
Tratament	152
Angeita alergică Churg și Strauss	153
Vascularite cu celule gigante (maladii Horton, Takayasu)	153
Purpura reumatoidă	153
Anatomie	153

Tabla de materii

Clinică	154
Sindromul Good pasture	154
Clinică	154
Anatomie	155
Tratament	155
<i>Amiloidoze și disproteinemii (D. Foque)</i>	155
<i>Nefropatia diabetică (M. Laville)</i>	157
Frecvență	157
Anatomie	157
Fiziopatologie	158
Evoluție clinică	159
Diagnostic diferențial: alte nefropatii	161
Complicații și factori de agravare	161
Tratament	161
<i>Rinichiul și insuficiența cardiacă (A. Mercatello)</i>	163
<i>Rinichiul și insuficiența hepatică (A. Mercatello)</i>	164
7. Insuficiența renală cronică	167
<i>Insuficiența renală cronică (A. Caillette)</i>	167
Definiție	167
Fiziopatologia IRC	168
Reducerea nefronică	168
Adaptarea glomerulo-tubulară	168
Anomalii metabolice din IRC	168
Etiologia și epidemiologia IRC	170
Sindromul de insuficiență renală cronică	171
Manifestări neurologice	171
Tulburări digestive	172
Tulburări hematologice	172
Tulburări endocrine	172
Manifestări cardiovasculare	173
Osteodistrofia renală	174
Circumstanțe de descoperire a insuficienței renale cronice	175
Conduita în fața unei creșteri a ureei și a creatininei	176
IRC și medicamentele	183
Dializa	184
<i>Transplantul renal (J.-L. Touraine)</i>	188
Seleționarea donatorului	188
Pregătirea primitorului	189
Intervenția chirurgicală	190

Tabla de materii

Tratamentul imunosupresor	191
Rejeturile de grefă	191
Rezultatele transplantului	192
Concluzie	192
Bibliografie suplimentară	193

II CANCEROLOGIE

1. Epidemiologie și prevenire (L. Israel, J.L. Breau)	197
<i>Date epidemiologice și etiologice</i>	197
Epidemiologie descriptivă	197
Nivelul de mortalitate în funcție de cancere	198
Epidemiologia analitică și factorii etiologici	201
<i>Generalități asupra depistării precoce și a prevenirii</i>	203
Depistarea precoce	203
Mijloace de depistare	204
Depistarea și localizările tumorale	204
Stări precanceroase	206
Leziunile tisulare cu leziuni histologice	206
Anomalii genetice sau cromozomice	207
Prevenirea cancerelor	209
Prevenirea primară	210
Prevenirea secundară	211
Bibliografie suplimentară	212
2. Biologie (I. Israel, J.L. Breau)	213
<i>Transformarea canceroasă</i>	213
<i>Proliferarea celulelor transformate</i>	215
<i>Diferențierea în țesutul canceros</i>	217
<i>Instabilitatea genetică</i>	217
<i>Reprimarea genelor de reglare negativă</i>	218
<i>Expresia genică inadecvată și sindroamele paraneoplazice</i>	218
<i>Marcherii biologici</i>	219
<i>Moartea celulelor canceroase</i>	220
<i>Invazia tumorală</i>	221
<i>Cascada metastatică</i>	222

Tabla de materii

<i>Celulele în stare latentă</i>	223
<i>Reglări negative intratumorale</i>	224
3. Istorie naturală (L. Israel, J.L. Breau)	225
<i>Istoria naturală a tumorilor umane</i>	225
Viteza de creștere a tumorilor	225
Căile extinderii tumorale	227
Extinderea locoregională a cancerelor	227
Extinderea la distanță	228
Cancer și imunitate	228
<i>Factorii de prognostic</i>	229
Factori clinici	230
Factori anatomici și histologici: clasificarea TNM	231
Indici de proliferare	232
Factori genetici	232
Factori biologici	232
4. Tratamentele (L. Israel, J.-L. Breau)	234
<i>Tratamentele</i>	234
Chirurgie și cancer	234
Chirurgia diagnostică	234
Chirurgia tumorii primitive	235
Chirurgia metastazelor	237
Chirurgia în scop de reglare hormonală	237
Chirurgia reparatorie	238
Chirurgia preventivă	238
Radioterapie (J.J. Mazon)	238
Teleradioterapie	240
Curioterapia cu surse închise	241
Curioterapia metabolică	241
Chimioterapie	242
Mod de acțiune și clasificarea medicamentelor	242
Toxicitate	247
Realizări practice ale chimioterapiei	252
Limitele chimioterapiei	253
Hormonoterapie	254
Cancer de sân	255
Cancer de prostată	256
Cancer de endometru	256

Tabla de materii

Imunoterapie	257
Interleukina 2	258
Anticorpii monoclonari	259
Agenți rediferențiați și antiproliferanți	259
Agenți rediferențiați	260
Agenți antiproliferanți	261
Tratamentele viitorului apropiat	262
Terapii genetice	263
Bibliografie suplimentară	264
5. Strategii terapeutice (L. Israël, J.-L. Breau)	265
<i>Tumori primitive operabile</i>	265
Chimioterapia tumorilor primitive operabile	265
Radioterapia tumorilor primitive operabile	266
Hormonoterapia tumorilor primitive operabile	267
Imunoterapia tumorilor primitive operabile	267
Strategii combinate în tumorile primitive operabile	267
<i>Tumori localizate inoperabile</i>	268
Chimioterapia tumorilor localizate inoperabile	268
Radioterapia tumorilor primitive inoperabile	268
Alte tratamente în tumorile localizate inoperabile	269
Durata tratamentelor	269
<i>Cancere metastazate</i>	269
Chimioterapiile	269
Radioterapia	270
Hormonoterapia	270
Imunoterapia	270
Agenții rediferențiați	270
<i>Strategii terapeutice în caz de metastază unică</i>	271
Chirurgia	271
Chimioterapiile	271
Radioterapia	271
Agenții rediferențianți	271
Strategii combinate	272
<i>Strategii de prevenire a recidivelor</i>	271

Tabla de materii

III NUTRIȚIE

1. Bilanțul alimentar (A. Piolot, B. Jacotot)	277
<i>Nutriție</i>	277
Glucide	277
Lipide	278
Proteine	279
Apa și sărurile minerale	279
Oligoelemente	282
Vitamine	283
Vitaminele din grupul B	284
Vitamina C	285
Vitamina A	285
Vitamina D	285
Vitamina E	286
Vitamina K	286
<i>Alimente</i>	288
Categorii de alimente	288
Cărnuri, pește și ouă	288
Laptele și produsele lactate, cu excepția untului	289
Corpi grași	290
Uleiuri vegetale	290
Cereale și leguminoase	291
Legume și fructe	292
Produse zaharoase	292
Băuturile	292
<i>Efectuarea bilanțului alimentar</i>	293
2. Patologia prizei alimentare (A. Piolot, B. Jacotot)	294
<i>Aspecte psihocomportamentale</i>	294
<i>Denutriție și carențe</i>	296
Slăbirea (Scăderea ponderală)	296
Carențe protidice și calorico-protidice	297
Carențe vitaminice	299
Carența în vitaminele din grupul B	299
Carența în vitamina C	299
Carența în vitamina A	299
Carența în vitamina D	302
Carența în vitamina E	304

Tabla de materii

	Carența în vitamina K	304
<i>Excese alimentare</i>		305
	Obezitate	305
	Alcoolismul	307
	Fiziopatologie	307
	Tipuri de alcoolism descrise:	308
	Principii de tratament	308
	Hiperlipoproteinemii	309
	Metabolismul lipoproteinelor	309
	Valori recomandabile ale parametrilor lipidici	310
	Diferite tipuri de dislipidemii	310
	Principii de tratament	313
3. Prescripții dietetice (A. Piolot, B. Jacotot)		314
<i>Regim normal, echilibrat</i>		314
<i>Regim hipocaloric</i>		315
<i>Regim în dislipidemii</i>		316
<i>Regim hiposodat</i>		318
<i>Regim hipotrofic</i>		318
<i>Regim sărac în fibre</i>		319
<i>Regim în gută</i>		319
<i>Regim fără lactoză</i>		320
<i>Regim bogat în fibre</i>		320
<i>Regim hiperprotidic</i>		320
<i>Regim pentru litiaze renale</i>		321
Index alfabetic		322

I

NEFROLOGIE

COORDONATOR

M. LAVILLE

1

SEMIOLOGIE**MOTIVE DE CONSULTAȚIE NEFROLOGICĂ****M. LAVILLE**

Expresia clinică inițială a nefropatiilor poate fi încadrată în 3 tipuri: manifestări generale nespecifice (edeme, HTA, anorexie ...); simptome cu mare valoare de orientare (hematurie macroscopică, colică nefretică, tulburări de micțiune, ...); anomalii descoperite fortuit printr-un examen al urinei cu o bandetă cu hîrtie chemosensibilă (proteinurie, hematurie microscopică), în cursul unui bilanț sangvin de rutină (insuficiență renală, hipokaliemie, hipercalcemie,...) sau printr-un examen radiologic practicat pentru alte motive (mase renale vizualizate ecografic).

RAPEL AL SEMIOLOGIEI NEFROLOGICE

INTEROGATORIUL

M. LAVILLE

Interogatoriul îmbracă o importanță aparte, datorită relativei discreții a simptomelor inițiale și a lungimii evoluției anumitor nefropatii. El trebuie să urmărească reperele:

Antecedente

a) Ereditare și familiale: antecedentele de nefropatie familială sau, mai frecvent, noțiunea vagă a unei hipertensiuni precoce.

b) Personale: toate manifestările putând să aibă legătură cu aparatul urinar, afecțiunile generale (diabet, HTA, boli de sistem), alergiile, infecțiile acute ale căilor respiratorii superioare și toate focarele infecțioase cronice sau recidivante, fără a uita factorii de risc, precum expunerea profesională (plumb, solvenți, ...), obiceiurile alimentare, administrarea regulată de medicamente în afara controlului medical (analgetice, laxative, ...), afecțiunile parazitare. Rezultatele examenelor sangvine și urinare sau ale măsurărilor presiunii arteriale, efectuate în mod sistematic, sînt de asemenea importante, în special dacă se face și precizarea datei ultimelor rezultate normale, pentru a se putea evalua vechimea nefropatiei.

Anamneză

Aceasta vizează, în funcție de caz:

a) contextul de nefropatie cronică cunoscută și urmărită, pentru a se preciza dacă semnele observate se înscriu în cadrul evoluției „așteptate” sau traduc o agravare a cărei origine trebuie căutată;

b) circumstanțele patologice care se pot complica cu o nefropatie acută (șoc, tulburări hemodinamice, deshidratare, tumori pelvine, ...) sau cronică (boli de sistem, ...);

c) evenimentele din zilele sau săptămânile precedând instalarea simptomelor, asupra cărora trebuie insistat, deoarece adeseori nu sînt spontan semnalate: stare infecțioasă, tratament medicamentos, modificare a alimentației.

Simptome raportate spontan, sau care trebuie căutate

a) Modificări ale volumului sau ale debitului urinar: poliurie (> 3 litri / 24 h) și nicturie, semne ale unei tulburări de concentrație revelînd uneori o insuficiență renală cronică, oligurie (≤ 500 ml) și anurie (≤ 100 ml).

b) Modificări ale aspectului urinelor: hematurie macroscopică, piurie.

c) Anomalii ale micțiunii: enurezis care poate avea aceeași semnificație ca și nicturia, polakiurie (micțiuni frecvente) și disurie (dificultăți și durere la micțiune) evocatoare ale unui obstacol prostatic, sindrom de cistită cu micțiuni mici, frecvente și dureroase. Iradierea ascendentă lombară a durerilor la micțiune trebuie precizată etiologic.

d) Colică nefretică și dureri lombare atipice.

EXAMENUL FIZIC

M. LAVILLE

Inspecție

Greutatea și înălțimea, obezitatea sau slăbirea în greutate, aspectul pielii și al mucoaselor: semne de deshidratare (pliu cutanat), paloare anemică a insuficiențelor renale cronice în care tenul este adeseori „galben pai”, edeme de căutat la față (pleoape), mîini, glezne, lombe și

zonele declive la pacientul imobilizat la pat (urmele așternutului), focare infecțioase rinofaringiene sau dentare.

Palpare

a) Examinarea lojelor lombare urmărește prezența unui rinichi mărit de volum, sau a unui punct dureros. Percepția unui contact lombar nu semnifică în mod obligatoriu existența unui rinichi mare. Rinichii polichistici, foarte mult măriți de volum, se simt mai bine la palparea abdominală.

b) Căutarea unui punct dureros uretral anterior, de-a lungul aripilor iliace, pînă la vezică, și căutarea unui glob vezical.

c) Tușeul rectal examinează în special prostata și trebuie completat cu un examen al organelor genitale externe, testicule, epididim, meat uretral. Examenul ginecologic cercetează și punctele dureroase ureterale și vezicale.

d) Căutarea adenopatiilor.

Examen cardiovascular

Ascultație cardiacă, examinarea pulsurilor periferice și căutarea suflurilor vasculare, în special la nivelul aortei abdominale și al arterelor renale, măsurarea presiunii arteriale și a frecvenței cardiace în decubit, după cîteva minute de repaus în poziție culcată, apoi în ortostatism.

Examen sistematic al urinei

Examen macroscopic al urinei, cu căutarea unei proteinurii; de reținut că bandelele cu hîrtii chemosensibile nu detectează proteinuria Bence-Jones (lanțuri ușoare ale imunoglobulinelor).

SEMILOGIE BIOLOGICĂ

N. POZET, A. HADJ-AISSA

Parametri urinari

☐ Condiții de recoltare a urinei

Diureza (volumul de urină emisă în 24 de ore) este necesar a fi măsurată, dar dificil de măsurat în mod riguros: recoltarea precisă a cantității totale de urină din 24 de ore necesită explicații detaliate: notarea orei primei micțiuni matinale, aruncarea primei urine, apoi colectarea urinei emise până a doua zi, sau, la aceeași oră, vezica trebuie golită pentru completarea diurezei.

☐ Examene urinare curente

Așa cum este indicat în Tabelul I-1, valorile normale ale principalilor constituenți urinari se pot exprima în cantități eliminate în 24 de ore, sau prin valoarea lor raportată la valoarea creatininei pe minut, ceea ce evită erorile legate de recoltarea incompletă a urinei.

Cantitatea de creatinină excretată depinde de pool-ul muscular și de activitatea fizică. Ceilalți parametri dau în special date ce depind de aportul alimentar: $(\text{ureea urinară în mmol/24 h})/5 = \text{g proteine ingerate}$; $(\text{Na mmol/24 h})/17 = \text{g NaCl ingerată}$ $(\text{K mmol/24 h}) \times 39 = \text{mg K ingerate}$.

☐ Proteinuria

Descoperită în cursul examenului clinic, ea trebuie să fie cuantificată în urina din 24 de ore, căci ea poate varia în timpul nictemerului, în funcție de activitate. Măsurarea unei proteinurii pe 24 de ore ridică problema frecventă a inexactității recoltării urinei. Compoziția, precizată prin electroforeză și imunelectroforeză, furnizează o orientare diagnostică (Tabelul I-2).

Microalbumina sau albumina nedetectabilă prin tehnicile uzuale, este eliminată fiziologic la un debit inferior valorii de 30 mg/24 h. O excreție mai mare de 30 mg/ 24 h (sau 2 mg/mmol creatinină urinară) este considerată drept un marker precoce al unei nefropatii, în special în diabet și HTA.

□ Alte substanțe

O creștere a excreției urinare a beta-2-microglobulinei traduce o atingere tubulară (nefrotoxicitate medicamentoasă). Dozajele cromatografice ale aminoacizilor plasmatici și urinari permit caracterizarea anumitor tubulopatii (normal, aproape 100% din aminoacizii filtrați sînt reabsorbiți). Cistinuria poate fi depistată prin reacția Brandt.

TABELUL I-1. *Constituenții urinari, valori obișnuite în 24 de ore în condiții de regim normal*

	mmol	g sau mg	mmol/m mol creat.
Apă (ml)			
Densitate			
Osmolaritate (mOsm)	1000-2000	18 - 30 g	
Uree	1015-1020		
Acid uric	600-800	330-660 mg	< 35
Creatinină	300-500	1400-1900 mg	< 0,40
Clor	2 - 4		
Sodiu	13 - 17		
Potasiu	100 - 150		
Calciu	100 - 150	140-200 mg	< 15
Fosfor	60 - 80	770-1000 mg	
Magneziu	3,5-5,5	95-190 mg	< 0,45
Oxalați	25-32	< 55 mg	
Proteine	4 - 8	0,03-0,15 mg	> 0,1
Aminoacizi	< 0,45	< 2 mg	< 0,035
Glucoză		0	

TABELUL 1-2 Clasificarea fiziopatologică a proteinuriilor

PROTEINE PREZENTE ÎN URINĂ	G.M (dal-toni)	MECANISM DE TRECERE		CRITERII DE DIAGNOSTIC	DIAGNOSTIC BIOLOGIC
		Filtrare glomerulară	Reabsorbție tubulară		
Peptide active B2-microglobuline Lizozim Globuline Lanțuri ușoare	11600 14600 40000 44000	normală	normală	debit <150mg/24h (adult) <300mg/24h (copil)	proteinurie fiziologică
			diminuată	debit < 3g/24 h	proteinurie tubulară
Albumină	66000	creșterea cantității filtrate cu concentrația plasmatică	saturată	lanțuri ușoare Bence -Jones	proteinurie prerenală
Barieră de trecere Transferină Globuline Imunoglobuline Lipoproteine	70000	modificarea permeabilității glomerulare	saturată	albumină > transferină Clearance IgG/Alb ≤ 0.2	proteinurie glomerulară
	90000 100000		saturată	toate proteinele plasmatică	selectivă proteinurie glomerulară neselectivă
	200000		diminuată	=	proteinurie mixtă

Parametri sanguini

Concentrația plasmatică a creatininei este independentă de alimentație sau de diureză, dar depinde de masa musculară și de debitul filtrării glomerulare. Creșterea creatininemiei nu devine semnificativă decât atunci când mai mult de 50% din funcția renală este suprimată. Numai cunoașterea creatininemiei permite evaluarea debitului filtrării glomerulare cu ajutorul formulelor, precum cele ale lui Cockcroft și Gault:

$$DFG = \frac{(140 - \text{vîrsta în ani}) \cdot \text{greutatea în kg}}{72 \cdot \text{creatininemia în mg\%}}$$

sau

$$DFG = \frac{(140 - \text{vîrsta în ani}) \cdot \text{greutatea în kg}}{72 \cdot \text{creatininemia în micromol/l}}$$

La femeie, valorile obținute trebuie înmulțite cu 0,85.

Ureea este principalul deșeu al metabolismului proteic, excretată de rinichi în proporție de 70 -80% din cantitatea formată zilnic (100 g de proteine = 32 g uree, fie 6,25 g proteine = 1 g azot = 2 g uree). Concentrația ureei în plasmă depinde de funcția renală, dar, de asemenea, și de aportul alimentar, de catabolismul proteinelor și de hidratare.

Acidul uric, produs de degradare al purinelor, are o excreție în special renală. Creșterea uricemiei este legată fie de existența unei gute, fie de o insuficiență renală avansată, fie de o liză celulară masivă.

Natremia dă informații asupra osmolarității plasmatică și asupra statusului pool-ului hidric și sodat al organismului.

Osmolaritatea exprimată în mOsm/kg de apă plasmatică poate fi măsurată direct în plasmă sau calculată (cf. Tulburări hidroelectrolitice).

Potasiul plasmatic necesită pentru determinarea sa exactă o prelevare sangvină fără contracție musculară locală și fără hemoliză. Concentrația sa trebuie interpretată ținînd cont de echilibrul acidobazic al subiectului.

Bicarbonatemia, asociată valorii pH-ului sangvin, este necesară pentru punerea în evidență a tulburărilor echilibrului acidobazic.

Calciul și fosforul au concentrații rapid modificate în insuficiența renală, traducînd tulburările metabolismului osos și nivelul secreției de parathormon.

Gaura anionică este evaluată prin diferența $\text{Na} - (\text{Cl} + \text{HCO}_3^-)$, valoarea sa uzuală fiind de $12 \pm 1,5 \text{ mEq/l}$. Ea crește în acidozele metabolice prin exces de acizi, alții decât acidul clorhidric.

Protidemia totală și hematocritul sînt utile pentru evaluarea stării sectoarelor hidrice ale organismului.

TABELUL I-3. *Constituenții plasmatici*

	<i>Valori uzuale</i>	<i>Factor de conversie</i>
Uree (mmol)	3 - 8	
Acid uric (micromol)	150 - 400	
Creatinină (micromol)	< 115	g/l/0,06
Clor (mmol/l)	97 - 106	mg/l/0,168
Sodiu (mmol)	136 - 144	mg/l/0,113
Potasiu (mmol/l)	3,5 - 5,0	mg/l/35,5
Calciu (mmol/l)	2,2 - 2,6	mg/l/23
Fosfor (mmol/l)	0,8 - 1,5	mg/l/39
Magneziu (mmol/l)	0,75 - 1,00	mg/l/40
Bicarbonat (mmol/l)	24 - 28	mg/l/31
Osmolaritate (mOsm/kg)	280-290	mg/l/24,3
Proteine totale (g/l)	70 - 75	mg/l/61
Albumină (g/l)	38 - 46	

Explorarea funcțională renală

□ Metode

Clearance-ul renal al trasorilor exogeni sau al substanțelor endogene (creatinină) poate fi măsurat prin prelevări sangvine și urinare simultane, după formula $C = UV/P$, sau, dacă este vorba despre un traser exogen cu eliminare exclusiv renală, prin curba de scădere plasmatică după injectare unică, după formula:

$$C = \frac{0,693}{\text{semi-viață}} \times \frac{\text{Doza injectată}}{\text{Concentrație inițială (C}_0\text{)}}$$

Valoarea clearance-ului unei substanțe (Cs) nu reflectă decât cantitatea de plasmă complet epurată în timpul trecerii la nivelul rinichiului, pe unitatea de timp.

Debitul filtrării glomerulare (DFG) este măsurat prin clearance-ul substanțelor liber filtrate la nivel glomerular și care nu suferă nici un transfer tubular, precum inulina. Trasorii izotopici pot fi utilizați. Valoarea medie a DFG este de $120 \pm 30 \text{ ml/min./1,73 m}^2$.

Clearance-ul creatininei (Ccr) este, la subiectul normal, un mijloc bun de evaluare a DFG, căci secreția sa tubulară este neglijabilă. Atunci când există o insuficiență renală, Ccr poate supraestima cu 40 - 60% DFG, căci secreția tubulară crește.

Fluxul plasmatic renal (FPR) este măsurat prin clearance-ul acidului para-amino-hipuric (PAH). Valoarea sa medie este de $650 \pm 150 \text{ ml/min./1,73 m}^2$. Cunoașterea FPR permite calcularea fluxului sangvin renal (FSR), rezistențelor vasculare renale (RVR) și a fracției de filtrare (FF).

Activitatea tubulară față de o substanță cu concentrație plasmatică Ps și urinară Us poate fi evaluată prin reabsorbția fracționată

$$\text{RF (\%)} = \frac{(P_s \times \text{DFG}) - (U_s \times V) \times 100}{\text{DFG} \times P_s}$$

sau prin excreția fracționată

$$\text{EF (\%)} = \frac{U_s \times V \times 100}{\text{DFG} \times P_s}$$

Aceste valori nu permit diferențierea între transferurile tubulare proximale și distale. Totuși, o diminuare a reabsorbției fosforului, bicarbonaților și a acidului uric indică o anomalie proximală.

Reabsorbția sau excreția tubulară maximală pot fi măsurate saturând sistemele de transport prin concentrații plasmatice crescute (de exemplu, reabsorbția maximală a glucozei TmG, pentru o glicemie > 16 mmol/l).

Capacitățile de concentrare și de diluție a urinei de către rinichi pot fi caracterizate prin studiul densității urinare sau al osmolarității urinare. Capacitatea de acidifiere sau de alcalinizare a urinei poate fi testată supunând rinichiul unei încărcări acide sau alcaline.

□ Indicații ale diferitelor probe

Tabelul I-4 reunește indicațiile principale ale diferitelor teste funcționale. Cele 2 tipuri de indicații sînt diagnosticul tipului de nefropatie (teste tubulare) și diagnosticul unei insuficiențe renale la debut (DFG și FPR). Frația filtrată (DFG/FPR) evaluează global presiunea de filtrare și permeabilitatea glomerulară. Din momentul în care survine o insuficiență renală, tulburările funcțiilor tubulare limitează explorările la supravegherea evoluției DFG și FPR.

□ Modificări fiziologice ale funcției renale

Subiect în vîrstă. Îmbătrînirea se manifestă printr-o diminuare a debitului sangvin renal de aproximativ 10% pe deceniu, peste vîrsta de 40 de ani. Filtrarea glomerulară suferă o scădere de același ordin. Dar creatininemia rămîne normală datorită diminuării masei musculare. Scăderea masei tubulare funcționale reduce capacitatea de adaptare la o reducere a aportului sodat sau a aportului hidric. Din contră, pierderea capacităților de diluție urinară explică frecvența hiponatremiilor și a intoxicațiilor cu apă la subiectul în vîrstă.

Sarcina. Spre finele sarcinii, bilanțul sodat este excedentar în medie cu 900 mmol, iar bilanțul hidric cu 7 l, explicînd în cea mai mare parte creșterea în greutate, de obicei de 10 - 12 kg, cu creșterea volumului spațiilor extracelulare. Debitul cardiac este crescut, tensiunea arterială este scăzută. Debitul sangvin renal și debitul de filtrare glomerulară cresc încă de la începutul sarcinii, pînă la un platou de ordinul a + 30 - +50% în timpul celui de-al doilea trimestru, precedînd retenția hidrosodată. Datorită creșterii filtrării glomerulare, se observă o scădere a concentrațiilor plasmatice ale ureei, creatininei și acidului uric.

TABELUL I-4. Indicații ale probelor funcționale renale

	Valoarea funcț. renală	Concentrație Diluție	Reabsorbție sodiu	Reabsorbție calciu	Reabsorbție fosfor	TmG	Acidifiere Bicarbonati
Glomerulopatii	+						
Nefrită interstitală	+	+	+				
Hipertensiune arterială	+		+				
Insuficiență renală acută	+	+	+				+
Tubulopatii	+	+	+	+	+	+	+
Hiperparatiroidie	+				+		
Litiază	+			+			
Diabet renal						+	
Acidoze tubulare							+
Poliurii		+					
Farmacologie	+	+	+	+	+		+

SEMILOGIE RADIOLOGICĂ

D. LYONNET

Noile tehnici imagistice în secțiuni și numerotate au modificat complet strategia diagnostică în materie de patologie renală; dacă metodele convenționale nu au dispărut complet, locul lor a fost redefinit, iar tehnicile lor, adeseori, simplificate.

Radiografii fără pregătirea aparatului urinar

Radiografia urinară simplă, de față, în decubit, și cu vezica golită, trebuie să acopere tot aparatul urinar, de la pelvis pînă la polul superior al rinichiului. Ea va furniza date despre:

- calcificările cu proiecție urinară, necesitînd adeseori o incidență complementară de 3/4, înainte de afirmarea apartenenței lor reale urinare;
- părțile moi (rinichi, psoas, vezică), vizibile cu atît mai bine cu cît sînt înconjurate de țesut grăsos
- statusul structurilor osoase cu date specifice pentru aparatul urinar (metastază, tuberculoză).

Secțiunile tomografice nu își mai au practic locul aici.

Urografia intravenoasă (UIV)

Constă în injectarea unui produs de contrast iodat, hidrosolubil, cu eliminare renală selectivă.

Noile produse de contrast nu au modificat riscul, deja foarte scăzut, de accident grav. La un cost mult superior, ele ameliorează totuși toleranța, în special sub forma scăderii reacțiilor minore (urticarie, vărsături). Ele sînt utilizate de preferință cînd există un risc de toxicitate renală a produsului de contrast (insuficiență renală, diabet, deshidratare, decompensare cardiacă):

- unul sau mai multe filme fără pregătire;
- injectarea a 60 - 120 ml de produs de contrast, la adult, cel mai frecvent sub formă de bolus, cu un minutaj de la începutul injectării;

- filmele de la 3 și de la 10 min. și-au păstrat întreg interesul, primul, pentru aprecierea valorii funcționale și caracterului simetric al eliminării produsului de contrast de către fiecare rinichi, iar al doilea, în flux liber, pentru verificarea libertății tranzitului pieloureteral;

- după compresiunea ureterală (dacă este necesar), realizarea de filme ale aparatului urinar superior, eventual completată de secțiuni tomografice (gaze intestinale, contur al parenchimului ...) dă date despre parenchimul renal și despre cavitățile excentrice înalte;

- filmul de decompresiune furnizează o imagine de opacifiere completă a celor 2 arbori urinari;

- etapa următoare este cea a cistografiei descendente, cu filme în repleție, eventual filme micționale și un film postmicțional, evaluând funcționarea aparatului urinar inferior și care permite uneori evitarea folosirii explorărilor retrograde mai invazive.

Ecografia

Ecografia reprezintă complementul indispensabil, dacă nu chiar întâiul element al oricărui bilanț imagistic urinar.

Efectuată în timp real, la subiectul nemîncat sau nu, ea permite o explorare destul de completă a ansamblului aparatului urinar, de la etajul renal și cavitățile excentrice, pînă la vezică și planșeul acesteia. Neiradiantă, puțin costisitoare, cunoscînd o răspîndire foarte largă, principala sa limitare o reprezintă faptul că rămîne o ecoscopie operator-dependentă, făcînd delicată orice evaluare *a posteriori*, plecînd de la documente fotografice.

- Excelent mijloc de analiză a parenchimului renal, ecografia apreciază regularitatea conturilor acestuia și permite măsurători precise ale rinichilor în toate planurile spațiului. Ea constituie un mijloc curent de reperaj al rinichilor în cursul biopsiilor renale ecoghidate.

- Pentru masele renale, ecografia reprezintă examenul care preocupă în primul rînd, precizînd perfect caracterul acestora lichid sau solid, plecînd de la dimensiuni centimetrice. Chisturile simple, multiple, sau maladiile polichistice necesită adeseori doar această unică explorare. Leziunile solide (adenocarcinoame, cel mai adesea, uneori tumori benigne) pot solicita un diagnostic mai delicat. Totuși, prin practicarea ei

evasisistematică, ecografia a devenit cel mai bun mijloc de depistare al acestora.

- Dilatația cavităților pielocaliceale fiind perfect și rapid recunoscută, ecografia este examenul de primă necesitate în bilanțul stazelor urinare acute sau cronice. Dimpotrivă, ea nu permite precizarea sediului exact al obstacolului decât într-un număr limitat de cazuri.

- Calculii (chiar și de mărime mică) sînt adeseori ușor reperabili, dar mai ales în etajul pielocaliceal.

- În materie de transplant renal, ecografia este examenul de bază al depistării și supravegherii complicațiilor (colecții perirenale, stază pielocaliceală ...). Adăugarea Doppler-ului a simplificat considerabil diagnosticul complicațiilor vasculare ale transplantului.

- În fine, ecografia pe cale suprapubiană permite completarea explorării renale, furnizînd o evaluare simplă dar limitată a etajului vezicoprostic (reziduu, volum prostatic, litiază vezicală ...).

Tomodensitometria

Examenul, care comportă realizarea de secțiuni cu sau fără injectare de substanță de contrast, permite o evaluare excelentă a parenchimului renal, a ansamblului retroperitoneal și a principalelor structuri vasculare. În etajul pelvin, aportul său este mai limitat.

Domeniul său de elecție este patologia tumorală renală, malignă sau benignă, în cadrul căreia asigură diagnosticul, precizează extensia, și autorizează supravegherea postterapeutică. De asemenea, este indispensabilă în evoluția traumatismelor renale, în patologia infecțioasă focalizată (abces). Ea furnizează date precise asupra patologiei retroperitoneale (fibroze retroperitoneale, adenopatii, anevrisme aortice) care poate avea efect asupra aparatului urinar.

Tehnici de imagistică specifice

☐ Cistouretrografia

Utilizate, în al doilea rînd, într-un cadru urologic, și centrate înainte de toate pe explorarea disuriilor, tehnicile convenționale retrograde (cistografie, uretrocistografie retrogradă și micțională) au de asemenea aplicații nefrologice: bilanțul infecțiilor urinare repetitive (reflux,

patologia aparatului urinar inferior), bilanțuri morfologice și funcționale, pretransplant.

□ Explorările vasculare

a) *Arteriografia renală*. Noile tehnici imagistice, numerizarea, au bulversat această tehnică ale cărei indicații s-au redus considerabil.

Angiografia numerică pe cale venoasă este utilizată mai ales pentru depistarea stenozelor arteriale renale în cadrul unui bilanț al HTA.

Calea arterială constituie adesea primul timp al unui gest terapeutic de radiologie intervențională: angioplastie prin balonet a unei stenoze sau embolizarea unei fistule arteriovenoase sau a unei tumori. Această cale arterială este uneori utilă în faza preoperatorie (tumori, transplant).

Progresele în domeniile de eco-Doppler și angio-RMN sînt susceptibile de a restrînge și mai mult aceste indicații.

b) *Flebografia renală*, utilizată încă pentru diagnosticarea unei tromboze a venelor renale (sindrom nefrotic), riscă să dispară din aceleași motive.

□ Gesturi intervenționale

- *Pielografia antegradă* (sau descendentă) a înlocuit pielografia retrogradă, indicată în caz de obstacol cu rinichi puțin funcțional la UIV, sau în caz de IRA obstructivă. Ea constă în punerea cu un ac fin, fără risc, a cavităților dilatate, sub reper ecografic (sau sub amplificator de strălucire). Injectarea directă a produsului de contrast precizează sediul și natura obstacolului.

- Ea este adeseori primul timp al unei *nefrostomii percutane*, permițînd amplasarea pe cale posterolaterală a unui cateter care permite o derivație externă a urinei, în amonte de un obstacol (cel mai frecvent).

- Alte tehnici, precum *intubația ureterală*, derivă din aceasta.

- Aceleași principii se aplică *drenajelor percutane* ale colecțiilor infectate sau nu.

EXPLORĂRI IZOTOPICE

A. YATIM

Tehnicile izotopice au drept scop urmărirea evoluției unui traser în organism cu scopul studierii funcției renale: principalii izotopi utilizați sînt technetiul ^{99m}Tc și iodul ^{131}I .

Acidul dimercaptosuccinic sau (^{99m}Tc -DMSA) furnizează o analiză morfologică statică a rinichilor și o măsură separată a funcției fiecărui rinichi. Fixarea normală a DMSA este de 21% pentru fiecare rinichi la 6 ore, ea fiind bine corelată cu valoarea FPR.

Nefrograma izotopică utilizează 2 trasori: glomerular (simplu filtrat: ^{99m}Tc -DTPA) și tubular (excretat de tubi: ^{131}I sau ^{123}I -hippuran). Curba de radioactivitate a fiecărui rinichi (nefrogramă) cuprinde o fază vasculară (< 1 min), o fază de captare (parenchim), și o fază de excreție (căi urinare). Vîrful curbei apare în mod normal în mai puțin de 6 minute, iar activitatea reziduală la 24 de ore este inferioară respectiv la 20% (hippuran) și 50% (DTPA). Se poate obține pentru fiecare rinichi o evaluare a filtrării glomerulare (DTPA), a funcției tubulare și a fluxului plasmatic (hippuran).

Examenul depistează anomaliile vasculare fără risc de nefrotoxicitate (HTA renovasculară, insuficiență renală acută, transplant). El permite aprecierea funcției reziduale a rinichiului afectat și a hipertrofiei controlaterale în patologii asimetrice și, de asemenea, ghidează indicațiile de nefrectomie.

INDICAȚII, TEHNICĂ ȘI INTERPRETAREA BIOPSIEI RENALE

S. COLON

Biopsia renală constituie examenul esențial pentru stabilirea diagnosticului celei mai mari părți a nefropatiilor glomerulare. În acest cadru, analiza leziunilor aduce elementele de prognostic și de decizie terapeutică.

Tehnici

Biopsia renală poate fi efectuată cu acul sau cu un pistol de biopsie, sub anestezie locală. Ea este precedată de un bilanț complet al coagulării și de reperare efectuată actualmente mai frecvent prin ecografie decât prin urografie intravenoasă.

Indicațiile de biopsie renală pot fi deci rezumate după cum urmează:

- sindrom nefrotic al adultului;
- sindrom nefrotic corticorezistent sau corticodependent;
- sindrom nefritic al adultului;
- proteinurie glomerulară permanentă $\geq 1\text{g}/24\text{h}$, chiar izolată;
- hematurie glomerulară microscopică permanentă sau macroscopică, chiar izolată;
- insuficiență renală acută cu semne glomerulare sau într-un context de maladie sistemică;
- insuficiență renală acută sau cronică, de cauză necunoscută;
- afectare renală în cadrul maladiilor sistemice.

Riscurile sînt eșecul (5 - 10%, foarte dependent de experiența operatorului și de metoda de reperare), hematuria macroscopică (< 10%), hematomul perirenal simptomatic (1%), constituirea unei fistule arterio-venoase intrarenale, lezarea organelor de vecinătate (splină, pancreas). În consecință, contraindicațiile absolute sau relative sînt următoarele:

- anomalii majore ale hemostazei,
- infecția parenchimului sau a lojei renale,
- maladia polichistică renală,
- hipertensiunea arterială necontrolată,
- anevrisme ale arterelor intrarenale,
- tumori renale,
- rinichi anatomic sau funcțional unic (biopsie chirurgicală), cu excepția rinichiului transplantat.

CITOLOGIE URINARĂ

H. PELLET, M. LAVILLE

Sedimentul urinar normal conține celule malpighiene, celule uroteliale, câteva polinucleare, cilindri hialini și cristale. În plus, se pot observa celule suspecte sau maligne, ouă de bilharzie etc. Sedimentul poate fi observat după centrifugare, fixare și colorare (May-Grünwald-Giemsa) sau pe urină proaspătă în microscopie cu contrast de fază. Această ultimă metodă permite o analiză mai fină a celulelor vii și neretractate prin fixare (citologie calitativă).

Citologie cantitativă

Numărarea celulelor în urină se efectuează pe hematii și leucocite. Rezultatul poate fi exprimat în raport cu timpul: numărătoarea Addis, efectuată pe o probă de urină de 3 ore în repaus, rezultatul fiind exprimat în hematii/min sau leucocite/min; valori normale < 1000 elemente/min. sau 20/sec.; valori cert anormale: $> 10\,000$ /min. sau 200/sec. Rezultatul este mult mai frecvent exprimat în hematii sau leucocite/ml, pe o probă de urină: valori normale ≤ 2 elemente/ml; valori cert anormale > 10 elemente/ml.

Citologie calitativă

Hematii. Hematiile provenind din căile urinare (= extra-glomerulare) sînt monomorfe, cu contur regulat. Ele se asamblează frecvent în rulouri. Hematiile de origine glomerulară sînt polimorfe, de talie inegală, cu contururi neregulate: „schizocite”. Ele pot fi asociate cilindrilor, mulaje tubulare formate din proteine (hialini), debriuri de leucocite (granuloși) sau din hematii (hematici).

Afectări tubulo-interstițiale. O tubulopatie acută se manifestă printr-un sediment care conține celule tubulare, cilindri granuloși și, mai ales, debriuri celulare provenite din epiteliul necrozat.

O nefrită interstițială acută poate comporta o leucociturie, rareori eozinofile și, mai ales, cilindri „spumoși” formați dintr-o aglomerare de polinucleare.

Afectări glomerulare. În afară de hematurie și cilindri, se pot observa limfocite, eozinofile, mai ales în nefropatiile lupice. În caz de hematurie abundentă (=macroscopică), hematiile nu sînt toate deformatе, iar diferențierea de o hematurie extraglomerulară este dificilă pe un singur sediment. O proteinurie abundentă este adesea asociată cu o lipidurie, sub formă de picături mici libere, sau incluse în cilindri, sau de celule încărcate de lipide.

Insuficiența renală cronică. Sedimentul urinar este în general sărac și furnizează puține informații: cîteva hematii, în funcție de etiologie, cîteva cilindri granuloși.

Transplantul renal. Rejetul acut de grefă se manifestă precoce prin importante anomalii tubulare însoțite de limfocite și histiocite. Celulele tubulare vacuolare sînt observate în caz de nefrotoxicitate (ciclosporină). Rejetul cronic are o expresie citologică săracă.

BACTERIOLOGIE URINARĂ

M. LAVILLE

Urina normală este sterilă, dar poate fi contaminată în timpul emisiei. Precauțiile de recoltare a urinei sînt esențiale în interpretarea bacteriologică.

Prelevarea

Prelevarea trebuie făcută de preferință în timpul primei micțiuni a zilei, căci astfel, germenii s-au multiplicat în timpul nopții, iar vezica este plină. Prelevarea „din jetul mijlociu”, după toaletă locală, este cea mai bună tehnică.

Urina trebuie examinată și pusă în cultură în ora următoare emisiei, sau conservată mai puțin de 6 ore la + 4°C.

Interpretare

Numărătoarea de germeni. Se consideră în general că pentru urina prelevată din jetul mijlociu, o numărătoare de germeni $< 10\,000$ nu este în favoarea unei infecții. Aceste valori nu sînt absolute: există rareori infecții cu numărătoare de germeni mai scăzută și contaminări masive.

Număr de specii bacteriene. Infecțiile urinare sînt monomicrobiene. Infecțiile polimicrobiene sînt excepționale (purători de sonde, calculi coraliformi, levuri asociate unei bacteriurii). Orice urină conținînd mai mult de o specie microbială este suspectă de a fi contaminată și necesită repetarea prelevării.

O infecție urinară cu numărătoare scăzută de germeni se întîlnește în caz de tratament antimicrobian precedent sau în curs, în caz de obstrucție înaltă, de urină acidă, diluată sau contaminată de un antiseptic, în caz de germeni cu multiplicare lentă.

Citologie. Reacția celulară la infecție este de intensitate variabilă, depinzînd de individ și de germen. Absența polinuclearelor sau a puroiului nu elimină infecția; prezența lor este în favoarea infecției. Prezența celulelor epiteliale este, la femeie, în favoarea unei contaminări (în mod obișnuit de origine vaginală). Prezența hematiilor este frecventă, fără semnificație particulară. Prezența cilindrilor granuloși este singurul argument de pielonefrită.

Natura speciilor bacteriene. Anumiți germeni sînt frecvent responsabili de infecții urinare (cf. capitolul 4). Alții provin frecvent din contaminări: toți bacilii gram +, obișnuit neidentificați.

SINDROAMELE (și conduita de urmat)

PROTEINURIA

M. LAVILLE

Prin depistare, prevalența acesteia este de ordinul a 3% la adulții asimptomatici. Atunci cînd este izolată, strategia de explorare se bazează

pe o descriere precisă a proteinuriei. Dimpotrivă, atunci cînd este asociată cu edeme, o creștere în greutate, o hematurie macroscopică sau microscopică, o hipertensiune arterială, sau cu semne de maladie generală (artralgii, febră, erupție cutanată), ea afirmă o atingere glomerulară.

O proteinurie trebuie considerată drept nefiziologică de la valori mai mari de 0,15 g/24 h. Variațiile cotidiene ale nivelului proteinuriei nu au semnificație clinică. O evoluție a proteinuriei nu poate fi apreciată decît pe parcursul a cîtorva săptămîni.

□ Caracterizarea unei proteinurii

• În timp

Examenul mai multor eșantioane urinare, prelevate în cursul nictemerului (în medie 3: dimineața, după-amiaza și noaptea), permite recunoașterea unei **proteinurii ortostatice**, definită prin existența unei proteinurii, uneori abundentă, în urina emisă în timpul zilei, dar cu absența proteinuriei în urina din timpul nopții (traseu de proteinurie fiziologică la imunelectroforeză). Aceste proteinurii ortostatice sînt observate la subiecții tineri și au un nivel scăzut pe 24 de ore. Ele nu sînt niciodată asociate cu leziuni glomerulare și nu cresc riscul de apariție ulterioară al unei nefropatii. Regresia lor este practic constantă la vîrsta adultă. Nici un alt examen nu este necesar, cu excepția supravegherii anuale.

Examenul de urină, repetat în zile diferite, pe parcursul mai multor săptămîni, permite recunoașterea **proteinuriilor intermitente**, legate de activitatea fizică (proteinurii de efort) și care dispar în mai puțin de 48 de ore, sau a proteinuriilor din stările febrile sau din insuficiențele cardiace decompensate, regresive prin tratamentul afecțiunii cauzale.

Prezența unei proteinurii semnificative pe eșantioane prelevate ziua sau din urina de noapte, în zile diferite, pe parcursul mai multor săptămîni, definește o **proteinurie permanentă**. Acest tip de proteinurie corespunde de fapt unui procent mai mare de 80% din proteinuriile depistate cu bandeleta de hîrtie chemosensibilă și are un prognostic rezervat, deoarece la 50% din acești subiecți va apărea o HTA în decurs de 5 ani, iar la 20% din ei va surveni o insuficiență renală cronică în următorii 10 ani de la depistarea proteinuriei. O proteinurie permanentă

este de fapt asociată în 40 - 60% din cazuri unei nefropatii și necesită examene complementare pentru stabilirea diagnosticului precis.

• *În funcție de tip*

Examenul cheie pentru precizarea tipului unei proteinurii este electroforeza sau, mai bine, imunoelectroforeza proteinelor urinare, care permite diferențierea proteinuriilor glomerulare de proteinuriile tubulare excepționale, compuse dintr-o varietate de proteine și de fragmente polipeptidice, și în special de beta-2-microglobuline. Aceste proteinurii sînt întîlnite în tubulopatii congenitale, în nefrite interstițiale acute sau cronice și în insuficiențele renale acute prin necroză tubulară.

Proteinuriile glomerulare pot fi clasificate în funcție de selectivitatea lor, care dă o apreciere a importanței alterărilor de permeabilitate a peretelui capilar glomerular. Raportul de selectivitate se definește ca:

$$RS = \frac{\text{IgG urinară}}{\text{IgG plasmatică}} \bigg/ \frac{\text{Albumină urinară}}{\text{Albumină plasmatică}}$$

O proteinurie foarte selectivă este compusă în special din albumină și transferină. De asemenea, imunoelectroforeza permite punerea în evidență și cuantificarea unei proteinurii Bence-Jones, compusă din lanțuri ușoare de imunoglobuline de tip kappa sau lambda.

□ **Diagnostic**

Proteinuriile intermitente justifică repetarea examenelor urinare, cu scopul de a aprecia reapariția eventuală a proteinuriei. De fapt, mai mult de jumătate din acești subiecți au histologic anomalii glomerulare sau interstițiale minime, fără mare influență asupra prognosticului. Dar persistența pe parcursul mai multor ani a unei proteinurii intermitente impune o supraveghere conjugată a sedimentului urinar, cu scopul de evidențiere a unei hematurii microscopice asociate.

Proteinuriile permanente pun probleme mai importante, ținînd cont de prognosticul lor. Riscul de punere în evidență a unei nefropatii

glomerulare evolutive este important, dacă proteinuria este $> 1 \text{ g} / 24 \text{ h}$ și izolată, sau asociată cu o hematurie glomerulară cu hematii deformate și cilindri. După un interogatoriu și un examen clinic precis, axat pe evidențierea elementelor caracteristice de glomerulonefrită veche sau recentă, primitivă sau secundară, bilanțul trebuie să cuprindă examene biologice pentru aprecierea funcției renale și a proteinelor plasmatică. Ecografia și urografia intravenoasă pot pune în evidență reduceri importante ale parenchimului funcțional, sau o contraindicație a biopsiei renale percutane.

Puncția-biopsie renală este indicată la adult.

EDEMELE

M. LAVILLE

Edemul reprezintă o creștere a lichidelor interstițiale. Edemele pot fi localizate sau generalizate. Epanșamentele seroaselor (ascită și epanșament pleural) sînt forme particulare de edeme, intrînd, în funcție de etiologia lor, în cadrul edemelor generalizate sau localizate. Anasarca reprezintă forma extremă de edem generalizat.

Lichidul de edem este un derivat al plasmăi, care se acumulează atunci cînd crește fluxul dinspre vas spre interstițiu, sau atunci cînd scade capacitatea de drenaj interstițial. Creșterea fluxului care iese din vas poate fi datorată unei creșteri a presiunii hidrostatice capilare, unei scăderi a presiunii oncotice plasmatică, sau unei tulburări de permeabilitate capilară. În aceste 3 cazuri, drenajul limfatic este normal, saturat. Constituția edemelor generalizate se însoțește întotdeauna de o scădere a excreției urinare de sodiu, precum în sindroamele nefritice și nefrotice și în insuficiența renală.

Diagnostic

Edemele sînt observate în nefrologie în 4 tipuri de circumstanțe:

1° Nefropatiile glomerulare se manifestă printr-un sindrom nefrotic sau printr-un sindrom nefritic acut (cf. cap. 3: *Glomerulonefrite primitive*).

2° Insuficiențele renale acute sau cronice decompensate, în cadrul cărora apariția edemelor este secundară unei inflații volemice care se exprimă printr-o hipertensiune arterială sau o insuficiență cardiacă cu edem pulmonar. Defectul de excreție hidrosodată reprezintă factorul esențial.

3° Edemele idiopatice afectează aproape în mod exclusiv femeile și se însoțesc cu o creștere în greutate intermitentă în timpul zilei. Aceste paciente răspund la ortostatism printr-o retenție hidrosodată: cauzele acestei afectări rămân încă discutabile: tulburare de permeabilitate capilară și hipoalbuminemie, administrare cronică sau anterioară de diuretice, urmată de o tendință prelungită („rebound”, pe parcursul mai multor luni) la retenție sodată, defect de producere sau de răspuns la un factor natriuretic.

4° Edemele iatrogene sînt observate în cursul tratamentelor cu antiinflamatorii steroidiene sau nesteroidiene, sau cu vasodilatatoare. Ele sînt de volum redus, localizate în special la nivelul gleznelor. Aceste edeme, aparente mai ales la începutul unui tratament, se atenuează în decurs de cîteva săptămîni și sînt reversibile la oprirea tratamentului.

Antiinflamatoriile determină o retenție sodată de origine renală prin efect mineralocorticoid (pentru steroizi) sau legată de inhibiția prostaglandinelor renale (pentru AINS). Vasodilatatoarele au drept efect o hipovolemie „eficientă”, urmată de o reducere a excreției renale de sare. Dintre vasodilatatoare, anticalcicele și în special dihidropiridinele, pot determina edeme legate de o creștere a permeabilității capilare.

HEMATURIA

P. ZECH, M. LAVILLE

Dacă o hematurie macroscopică aduce pacientul urgent la consultație, hematuria microscopică este cel mai adesea depistată prin examen sistematic. Frecvența hematuriei microscopice izolate (4% din populația adultă) impune o alegere a examenelor de efectuat, în funcție

de costul lor, ghidată de interogatoriu și de semnele clinice. Hematuria macroscopică impune cercetarea unei afecțiuni maligne a aparatului urinar, fără a uita etiologiile medicale frecvente.

Diagnostic

☐ Elemente clinice

Hematuria macroscopică, uneori însoțită de cheaguri, poate da urinei o culoare roșie sau maronie. În acest caz, examenul micțiunii și recoltarea urinei în 3 recipiente succesive (proba celor 3 pahare) pot fi utile și fac diferențierea între hematuria inițială urmată de urină clară (uretrală sau prostatică), hematuria terminală după urină clară (vezică), și hematuria totală, fără valoare de orientare, mai ales dacă este abundentă.

Hematuria microscopică este detectată cel mai frecvent prin bandeleta cu hîrtie chemoreactivă (cf. infra). Diagnosticul poate fi precizat printr-o citologie cantitativă pe eșantion (> 10 hematii /ml), numărătoarea Addis pe un eșantion de 3 ore ($> 10\,000$ hematii / min) fiind practic abandonată. Înainte de citologie, colorația urinei poate fi datorată unei hemoglobinurii sau unei mioglobinurii (bandeletă +) sau unei porfirii (bandeletă -).

După citologie, trebuie eliminată o contaminare urinară de origine ginecologică (menstruație). Uretroragia de cauză locală trebuie diferențiată de la bun început.

Principalele cauze de hematurie sînt, în funcție de origine:

- hematurie de origine renală: glomerulonefrite (în special maladia Berger), nefroangioscleroza și alte afectări vasculare, litiaze, maladie polichistică, tumori renale și ale căilor excretorii, tulburări de coagulare, traumatisme, nefrite interstițiale alergice și tuberculoza;

- hematurie de origine joasă: cistită hematurică, tumori vezicale și prostatice, litiază și corpi străini, traumatisme, bilharzioză.

În absența antecedentelor familiale sau personale specifice unei etiologii, circumstanțele de descoperire sau de apariție a hematuriei au o mare valoare de orientare:

- asociată cu o durere mai mult sau mai puțin tipică de colică nefretică: litiază, polichistoză, necroză papilară, infarct renal. Totuși, hematuria macroscopică din boala Berger se poate însoți cu dureri lombare;

- asociată cu tulburări micționale: reacție inflamatorie vezicală din cursul unei cistite acute, dar o tumoare vezicală poate reproduce dureri suprapubiene și polakiurie, tumori prostatice;

- asociată unei administrări medicamentoase: supradozare de anticoagulant (TP < 25%), relevând uneori o tumoare a căii excretorii sau a vezicii, nefrită interstițială acută alergică (cu IRA), cistită hemoragică la ciclofosamidă, necroză papilară prin intoxicație cronică cu fenacetină.

Elementele foarte evocatoare, atunci când sînt găsite la examen, sînt: un rinichi mare (tumoare, polichistoză), o HTA (glomerulonefrită sau nefroangioscleroză), o masă la tușeele pelvine.

Depistarea unei proteinurii, chiar printr-un examen cu bandelela de hîrtie chemoreactivă, constituie un element capital. Absența proteinuriei între episoadele hematurice exclude cea mai mare parte a patologiei glomerulare, cu excepția sindromului Alport și a bolii Berger. O bacteriurie abundentă, cu sau fără leucociturie, evocă o infecție urinară.

□ Elemente paraclinice

Citologia, de preferință în contrast de fază, este un element de orientare important.

Ecografia poate depista calculi sau tumori renale, ale căilor excretorii și ale vezicii. Este un bun mijloc de explorare a unei hipertrofii prostatice, ghidînd eventual biopsia prostatică și permițînd aprecierea importanței unui reziduu.

Primul timp al urografiei intravenoase, clișeul arborelui urinar fără pregătire, este esențial în diagnosticul litiazei radioopace, al nefrocalci-nozei sau al calcificărilor grupate evocatorii de tumoare malignă. Timpul nefrografic poate arăta un rinichi mare polichistic sau un aspect chistic localizat. Clișeele succesive, efectuate începînd după 2 minute, pot arăta un defect al căii excretorii (calcul radiotransparent, fragment papilar, cheag sau tumoare). Dar o boală a parenchimului renal nu apare la urografie decît prin repercusiunile sale asupra căii excretorii: deplasarea

reliefului pielocaliceal, amputare, compresiune, deformarea unui calice sau a unui grup caliceal, a uneia sau mai multor tije caliceale. De asemenea, patologia ureterală poate fi dificil de obiectivat înainte ca leziunea să devină franc stenoizantă. În acest context, clișeul în decompresiune este acela care permite vizualizarea cea mai bună a ureterului pe întreaga sa întindere.

Atunci când calea excretorie este prost vizualizată prin UIV, *pielografia descendentă* prin puncția bazinetului este ușor realizabilă sub ecografie, când bazinetul este dilatat, avînd un risc infecțios mai scăzut, comparativ cu *pielografia ascendentă*, actualmente adesea completată de la bun început cu o *ureteroscopie*. *Cistoscopia* reprezintă singurul mijloc de examinare perfectă a vezicii și ureterului și permite realizarea biopsiilor vezicale. Acest examen trebuie executat în caz de hematurie extraglomerulară, fără anomalie ecografică sau UIV, și în mod suficient de sistematic la bărbatul peste 50 de ani vîrstă, ținînd cont de creșterea riscului de tumoare vezicală. Atunci când hematuria este macroscopică și abundentă, ea arată o eventuală lateralizare renală, dar trebuie, pentru aceasta, efectuată de urgență. În anumite cazuri, *puncția chistului* sub control ecografic permite extragerea de lichid pentru analiză citologică și bacteriologică, apoi opacifierea.

În explorarea maselor renale (sau a lacunelor ureterale), *arteriografia* a trecut pe plan secund, după *tomodensitometrie*. Ea prezintă mai ales un interes preoperator, arătînd neovascularizația cu dispoziție anarhică și extensia eventuală a tumorii în vena renală și în vena cavă.

DEZECHILIBRE HIDROELECTROLITICE

TULBURĂRI ALE METABOLISMULUI APEI ȘI SODIULUI

M. LAVILLE

Tulburările metabolismului apei și sodiului sînt intim interconectate în practica clinică. Natremia depinde de raportul între sodiul total și apa totală a organismului. Ea reprezintă principalul factor de osmolaritate plasmatică [$\text{Posm} = ([\text{Na}] + [\text{K}]) \times 2 + 10$] care determină schimburile de apă între lichidul interstițial și celule. Variațiile rapide în greutate, de la o zi la alta, nu pot fi datorate decît variațiilor apei totale.

DESHIDRATĂRILE

Deshidratarea reprezintă o diminuare patologică a apei totale a organismului, pe seama unuia sau mai multor compartimente lichidiene.

Cauzele deshidratărilor sînt reprezentate mult mai frecvent de pierderi excesive, decît de defecte de aport, căci senzația de sete reprezintă un puternic factor de reglare. Cauzele pierderilor excesive se repartizează în special între pierderile urinare și pierderile digestive (tabelele I-5 și I-6). Deficitele de aport nu se întîlnesc decît în circumstanțele în care lipsa de apă, limitarea autonomiei, tulburările de conștiință sau alterarea senzației de sete împiedică subiectul să compenseze pierderile crescute. Aceste situații se întîlnesc la sugar, bătrîn și la bolnavii din reanimare, în special în faza postoperatorie. Aportul excesiv de substanțe

osmotice active poate determina o hiperosmolaritate plasmatică și o deshidratare intracelulară izolată, cu conservarea apei totale.

TABELUL I-5. *Etiologia deshidratărilor*

Pierderi urinare

- cu rinichi normal

poliurii osmotice:

diabet hiperglicemie

tratament cu manitol i.v.

produse de contrast

intoxicații (glicerol, etanol, metanol, etilenglicol)

poliurii hipotone

diabet insipid central

hipocorticism

tratamente diuretice

- cu rinichi anormal

diabet insipid nefrogen

ridicarea unui obstacol

reluarea diurezei după IRA

boală polichistică

nefronoftiză

toate nefritele interstițiale acute sau cronice

Pierderi digestive

vărsături

diaree

fistule

aspirații

Alte pierderi

cutanate (febră, căldură, arsuri, paturi fluidizate)

pulmonare (hiperventilație, traheotomie)

epurare extrarenală

Diagnostic

Consecințele unei deshidratări depind de repartitia deficitului hidric între diferitele compartimente, aceasta fiind ea însăși condiționată de echilibrul dintre capitalul hidric și capitalul sodic. Astfel, se disting:

- *deshidratări normonatremice*, în cadrul cărora deficitul în apă și sare sînt proporționale și nu antrenează modificări ale osmolarității plasmatice: este vorba de deshidratări extracelulare pure;

- *deshidratări hipernatremice*, în cadrul cărora deficitul în apă este exclusiv sau proporțional superior deficitului sodic. Creșterea osmolarității plasmatice determină o deshidratare intracelulară;

- *deshidratări hiponatremice*, în cadrul cărora deficitul sodic este proporțional superior deficitului de apă. Scăderea osmolarității plasmatice determină o hiperhidratare intracelulară.

TABELUL I-6. Etiologiile diabetului insipid

Diabet insipid central**Primar**

familial
idiopatic

Secundar

traumatisme
neurochirurgie și hipofizectomie
craniofaringioame
granuloame (tuberculoză, sarcoidoză, granulom eozinofil)
anevrisme, tromboze
sindromul Sheehan și anomalii vasculare
paraneoplazii (plămîn, sîn)

Diabet insipid nefrogen**Congenital****Dobîndit**

nefrite interstițiale cronice (polichistoză, nefronoftiză, pielonefrită cronică)
hipercalcemie, hipokaliemie
ridicarea unui obstacol și reluarea diurezei
toxice (litiu, propoxifen, colchicină, analgezice, demeclociclină, amfotericină B)
tubulopatii dobîndite (mielom, amiloză, Sjögren, sarcoidoză, drepanocitoză)

Există întotdeauna o pierdere în greutate, *cu atât mai marcată cu cât există o deshidratare intracelulară*, datorită volumului acestui sector. Setea este comună în stările de hipovolemie și de deshidratare intracelulară.

Semnele de *deshidratare extracelulară pură* sînt: pliu cutanat, sete, hipotonie oculară, hipotensiune (ortostatică la debut), tahicardie, vene colabate, oligurie cu densitate și osmolaritate urinare crescute (respectiv $> 1\ 040$ și > 500), creșterea hematocritului și a protidemiei, hiperuricemie, creșterea ureei sangvine disproporțional față de creșterea creatininei. Natremia și osmolaritatea plasmatică sînt normale. Ureea urinară este crescută, raportul Na / K este < 1 . Semnele urinare lipsesc în caz de tubulopatie sau de tratament diuretic.

Semnele de *deshidratare intracelulară pură* sînt: sete imperioasă, uscăciunea limbii și a mucoaselor, de căutat la nivelul șanțului linguo-maxilar, piele uscată, febră, polipnee, tulburări neurologice centrale cu obnubilare, iritabilitate, delir, convulsii, comă. Aceste semne apar la un deficit hidric $> 5\%$ din greutate. Hiperosmolaritatea plasmatică constantă ($> 290 \text{ mOsm/kg}$) este datorată în general hipernatremiei. Constatarea unei hiperosmolarități neexplicate prin natremie („gaură osmolară” = osmolaritate calculată - osmolaritate măsurată; valoare normală $< 10 \text{ mOsm/kg}$) necesită cercetarea în plasmă a unui exces de soluții osmotice (glucoză, uree, manitol, etanol etc.).

Tratament

Tratamentul are drept scop evitarea complicațiilor renale: hipovolemia determină o insuficiență renală acută, la început funcțională, apoi, în absența tratamentului, organică; complicațiilor neurologice: deshidratarea intracelulară se complică la sugar și la bătrîn cu hematoame subdurale sau intracerebrale.

☐ Tratament simptomatic

Deficitul hidric trebuie estimat plecînd de la anamneză (diureză, volumul aspirațiilor digestive, scădere în greutate) și de la semnele clinice:

- sete izolată: 2% din greutatea corpului;
- oligurie și gură uscată: 4 - 6%;
- astenie și tulburări psihice: 8 - 14%.

Acest deficit poate fi calculat plecând de la formula următoare, care presupune conservarea capitalului sodic:

$$\Delta H_2O = (P \times 0,6) [(Na/140) - 1]$$

(P = greutatea actuală, 140 = natremia normală, Na = natremia actuală; 0,6 = proporția teoretică din greutatea corporală reprezentată de apa totală).

În practică:

- Atunci când *natremia este ridicată*, este vorba de un deficit hidric predominant, care va fi compensat prin soluții izotonice de tip glucoză 5% sau soluție hipotonică 2,5%; este periculos să se depășească un ritm de scădere a osmolarității plasmatice de 2 mOsm/kg și pe oră, datorită pericolului producerii unui edem cerebral.

- Atunci când *natremia este normală*, este vorba despre un deficit echilibrat în apă și sodiu, care se compensează prin soluție de NaCl izotonică de 9 g/l.

- Atunci când *natremia este scăzută*, este vorba despre un deficit sodic predominant, care justifică administrarea de soluție NaCl hipertonică de 20% în doză de 4 g (20 ml de NaCl 20%) la 6 sau 12 ore.

□ Tratamente specifice

Diabetul insipid central nu antrenează decât rareori complicații, dacă setea este intactă și nu există o limitare a aportului hidric. Tratamentul constă într-o hormonoterapie substitutivă: posthipofiză S/C, ADH S/C, DDAVP (*Diapid*, *Minirin*) i.m. sau pe cale nazală.

Acest tratament poate fi completat prin substanțe care stimulează secreția sau potențează acțiunea ADH-ului: clorpropamidă, carbamazepină, clofibrat.

Diabetul insipid nefrogen poate fi tratat prin reducerea aportului de soluții (Na, proteine) și prin medicamente care reduc clearance-ul apei libere (clorotiazidă, antiinflamatorii nesteroidiene: AINS).

Deshidratarea intracelulară, prin exces de osmoli exogeni, necesită oprirea aportului osmolar și, în funcție de gravitate, eliminarea rapidă a soluțiilor osmotice prin hemodializă.

HIPERHIDRATĂRI

Hiperhidratarea se definește ca o creștere anormală a apei conținute în organism. Este vorba fie de o reducere a capacităților de excreție a apei și sării, fie de o reabsorbție excesivă legată de stimularea secreției de aldosteron și ADH (Tabel I-7). O situație particulară este aceea a sindroamelor de secreție neadecvată (inadaptată) de ADH (SIADH, Tabel I-8). Rarele excese de aport rezultă din perfuziile prea abundente, în particular în fază de antidiureză postoperatorie.

TABELUL I-7. Etiologia hiperhidratărilor

Excese de aporturi

- Perfuzii
- Lavaj vezical hipoton, în cursul rezecțiilor endouretrale
- Lavaj gastric hipoton
- Polidipsie

Defecte de eliminare

- Prin scăderea capacităților de excreție
- insuficiență renală organică
- IRA oligoanurică
- IRC (dializă)

Prin reabsorbție excesivă

- SIADH
- sindrom nefrotic
- hiperaldosteronism
- insuficiență cardiacă congestivă
- insuficiență hepatică (decompensare edematoascitică)
- mixedem

Diagnostic

Hiperhidratările se deosebesc în funcție de starea natremiei și de compartimentul interesat:

- *hiperhidratare normonatremică* prin exces echilibrat de apă și sare, cu hiperhidratare extracelulară;
- *hiperhidratare hipernatremică*, prin exces predominant de sare, cu hiperhidratare extracelulară și deshidratare intracelulară;
- *hiperhidratare hiponatremică*, prin exces predominant de apă, cu hiperhidratare intracelulară.

TABELUL 1-8. Etiologiile sindroamelor de secreție inadecvată de ADH (SIADH)

Neurologice

encefalite
meningite (în particular bacilare)
traumatism cranian
abces cerebral
tumori cerebrale
Guillain - Barré
porfirie acută intermitentă
hematom subdural sau hemoragie meningeă
accidente vasculare
tetanos

Pulmonare

pneumopatii virale sau bacteriene
abces pulmonar
tuberculoză
aspergilloză
ventilație cu presiune pozitivă

Paraneoplazice

cancer bronhic (în 80% din cazuri, cu celule mici, realizând sindromul Schwartz-Bartter)
cancer duodenal
cancer al pancreasului
timom
cancere de ureter, vezică, prostată
limfom

Medicamentoase

creșterea secreției de ADH

clorpropamidă

carbamazepină

clofibrat

vincristină

ciclofosamidă

potențarea secreției de ADH

clorpropamidă, tolbutamidă

AINS

Localizarea intravasculară sau interstițială a excedentului hidrosodat depinde de factori hemodinamici (de exemplu hipertensiunea portală din cirozele decompensate edematoasctice) și de presiunea oncotică (edemele interstițiale din sindroamele nefrotice). O localizare predominant interstițială se va traduce prin edeme și epanșamente ale seroaselor, în timp ce o localizare intravasculară va antrena mai ales manifestări de supraîncărcare circulatorie.

Tabloul clinic depinde de repartitia excesului hidric. Există întotdeauna o creștere în greutate.

Semnele de *hiperhidratare extracelulară pură* sînt dominate de supraîncărcarea circulatorie cu HTA, turgescența jugularelor, tahicardie, dispnee, edem pulmonar, edem cerebral. În caz de hipoprotidemie, tabloul clinic este cel al unei supraîncărcări interstițiale, cu edeme care trebuie căutate în zonele declive (membre inferioare, dar și lombele, la bolnavul imobilizat la pat), cu epanșament pleural și ascită. Scăderea hematocritului și a protidemie indică o hemodiluție. Volumul și compoziția urinei depind de patologia cauzală: oligurie cu inversarea raportului Na/K în sindroamele nefrotice, insuficiența hepatică și cardiacă, oligurie cu concentrație de sodiu normală sau crescută în insuficiențele renale acute și cronice.

Semnele de hiperhidratare intracelulară pură sînt o intoxicație cu apă cu hidrofobie, mucoase umede, grețuri și vărsături, crampe și tulburări neurologice: cefalee, hipertonie, obnubilare, convulsii, comă. Examenul fundului de ochi arată un edem papilar, iar LCR este

hipertensiv. Semnul major este hiponatremia, a cărei gravitate ține atât de importanța sa, cât și de rapiditatea constituirii sale (cf. hiponatremii).

Tratament

Complicațiile redutabile sînt legate de hipervolemie: insuficiență cardiacă stîngă, apoi globală, encefalopatie hipertensivă; sau de hiponatremie: edem cerebral.

□ Tratament simptomatic

Primul gest îl constituie limitarea aportului hidric. Această măsură poate fi suficientă. Celelalte mijloace trebuie adaptate capacităților de excreție renală: diuretice puternice (diuretice de ansă); epurare extrarenală. Greutatea constituie un element esențial de supraveghere.

□ Tratamente specifice

Atunci cînd un *hiperaldosteronism* crește retenția sodată, este utilă asocierea unui antialdosteronic, chiar dacă există riscul de hiperkaliemie.

O *insuficiență cardiacă* necesită un tratament vasodilatator și/sau digitalic.

În caz de *insuficiență hepatică* decompensată, un tratament diuretic mai puternic poate degrada rapid perfuzia renală, determinînd o IRA cu prognostic sever (sindrom hepatorenal).

În *sindroamele nefrotice*, răspunsul la diuretice poate fi redus prin hipovolemia eficientă și hipoalbuminemie. Agravarea hipovolemiei crește riscul de tromboze venoase profunde.

HIPONATREMII

Hiponatremiile ($[Na] < 130$ mmol/l) rezultă dintr-un dezechilibru între pool-urile sodat și hidric. Consecințele rezultă din transferul apei spre sectorul intracelular, secundar hipoosmolarității extracelulare.

Diagnostic

Hiponatremiile de depleție rezultă dintr-o diminuare a pool-ului sodat, asociată cu o apă totală normală sau ușor diminuată. Ele realizează un tablou de deshidratare extracelulară, cu hiperhidratare intracelulară.

Hiponatremiile de diluție rezultă dintr-o creștere a apei totale, cu un pool sodat normal. Ele realizează un tablou de hiperhidratare intracelulară, cu volum extracelular normal sau ușor crescut.

Hiponatremiile prin inflație hidrosodată rezultă dintr-o creștere a apei totale și o creștere proporțional mai puțin importantă a pool-ului sodat. Ele se manifestă printr-un tablou de hiperhidratare extra-, dar mai ales intracelulară.

Simptomatologia hiponatremiilor este foarte variabilă, în funcție de rapiditatea de instalare. Anumite hiponatremii severe, dar cu instalare lentă, pot fi practic asimptomatice, iar tratamentul trebuie să țină cont de acest fapt, pentru a nu crea un dezechilibru în sens invers. În cea mai mare parte a cazurilor, tabloul clinic este cel al unei intoxicații cu apă. Edemele nu sînt prezente decît în stările de inflație hidrosodată, iar semnele de deshidratare extracelulară orientează spre o hiponatremie de depleție. În absența tratamentului diuretic, sodiul urinar reprezintă un element important de orientare: un Na urinar < 20 mmol/l denotă o depleție sodată extrarenală, sau un hiperaldosteronism secundar; un Na urinar > 20 mmol/l denotă existența unor pierderi sodate urinare sau a unei tendințe spre hipervolemie. O hipouricemie semnalează o expansiune volemică, de exemplu în SIADH.

Falsele hiponatremii, legate de o diminuare a cantității de apă conținute într-un litru de plasmă (prin hiperprotidemie sau hiperlipemie severă), sînt însoțite de o osmolaritate normală și nu trebuie tratate ca hiponatremii. În acest caz, se poate corecta natremia conform formulei Edelman:

$$[\text{Na}] / \text{litru de apă} = \frac{[\text{Na}] / \text{litru de plasmă} \times 1000}{1000 - \text{protidemia (g/l)} - \text{lipemia (g/l)}}$$

Hiponatremiile hiperosmolare corespund unei disocieri (> 10 mOsm/kg) între osmolaritatea măsurată și osmolaritatea calculată plecînd

de la natremie: s-a emis termenul de „gaură osmolară”, a cărei cauză o constituie un exces de soluții osmotice active: uree, glicemie sau compuși toxici exogeni (etanol, metanol, etilenglicol).

TABELUL 1-9. *Etiologia hiponatremiilor*

Hiponatremii de depleție

Extrarenale

pierderi digestive de sodiu

sechestrare de sodiu (contuzii musculare întinse, ocluzii digestive, edeme limfatice, ascită)

pierderi cutanate de sodiu (arsuri)

Renale

diuretice

diureze osmotice (diabet ...)

insuficiență suprarenală (mineralocorticoidă)

nefropatii cu pierderi de sare (polichistoză, nefrită

interstițială cronică, tubulopatii, reluarea diurezei)

Hiponatremii de diluție

Exces al aportului de apă

potomanie

sindromul băutorilor de bere (cu pierderi sodate asociate)

perfuzii hipotonice

Antidiureză

postoperatorie și stres

insuficiență suprarenală (glucocorticoidă)

mixedem

SIADH

Hiponatremii prin inflație hidrosodată

Insuficiență cardiacă congestivă

Insuficiență hepatică, sindrom nefrotic

Hipoprotidemii (denutriție, enteropatii)

Insuficiență renală

Tratament

Complicațiile hiponatremiei sînt neurologice: acestea sînt reprezentate de o hipertensiune intracraniană prin edem cerebral, cu coma și diferitele tipuri de angajare cerebrală care decurg, precum și cu

sechele corticale. Hiponatremiile acute < 120 mmol/l au un prognostic sever, cu o mortalitate de ordinul a 50%.

Anumite complicații grave au putut fi puse pe seama corectării prea rapide a osmolarității plasmatice (mielinoză centropontină).

□ Tratament simptomatic

Alegerea măsurilor destinate corectării hiponatremiei presupune o analiză fiziopatologică.

În *hiponatremia de depleție*, deficitul este adesea de ordinul a 400 - 600 mmol de Na. Importanța sa poate fi evaluată prin formula următoare, care presupune conservarea apei totale:

$$\Delta Na = (P \times 0,6) \times (140 - Na)$$

(P = greutatea actuală, 140 = natremia normală, Na = natremia actuală; 0,6 = proporția teoretică din greutatea corporală reprezentată de apa totală).

Acest deficit trebuie corectat în 24 - 48 de ore și se poate tolera o creștere a natremiei de cel mult 1 mmol/l pe oră (maximum 12 mmol/l în 24 de ore). Totuși, corecția inițială a unei hiponatremii profunde trebuie să fie rapidă, dar incompletă (până la 125 mmol/l), avînd în vedere riscurile neurologice. În funcție de importanța deficitului hidric asociat, se administrează o combinație variabilă de soluții saline izotonice de 0,9% și hipertotonice, de 20%.

În fața unei *hiponatremii de diluție*, prima măsură este reprezentată de o restricție hidrică, la un volum inferior totalului pierderilor urinare și insensibile. Excedentul hidric poate fi evaluat prin variația de greutate, dacă greutatea anterioară este cunoscută. Dacă nu, presupunînd că pool-ul sodat este conservat, excedentul hidric se evaluează prin formula:

$$\Delta H_2O = (P \times 0,6) [1 - (Na / 140)]$$

(P = greutatea actuală, 140 = natremia normală, Na = natremia actuală; 0,6 = proporția teoretică din greutatea corporală reprezentată de apa totală).

Dacă funcția renală o permite, diureticele sînt utile. Diureticele de ansă cresc pierderile sodate urinare și depleția sodată trebuie prevenită

prin administrare de NaCl sub formă hipertonică. Trebuie avut grijă să nu se creeze o hipokaliemie, care favorizează secreția de ADH.

Tratamentul SIADH apelează, dacă restricția hidrică și diureticele de ansă sînt insuficiente, la demetilclortetraciclină în doză de 0,6 - 1,2 g / zi, în scopul creării unui diabet insipid nefrogen.

În caz de *inflație hidrosodată*, limitarea aportului se referă la apă și la sare, iar diureticele puternice sînt indispensabile pentru negativarea bilanțului hidric. Tratamentul specific al afecțiunii cauzale condiționează prognosticul.

Insuficiența renală reduce răspunsul la diuretice, este un obstacol pentru corectarea hiponatremiei și poate necesita o epurare extrarenală.

HIPERKALIEMII ȘI HIPOKALIEMII: ETIOLOGII, DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

B. ALLAOUCHICHE, A. MERCATELLO

Deși potasiul (K) este principalul cation intracelular, potasiul extracelular exercită o mare influență asupra funcționării neuromusculare. Pool-ul potasic total este estimat la 50 mmol/kg, din care mai mult de 80% este schimbabil. Sectorul extracelular nu reprezintă decît 2% din potasiul total. Repartiția între sectoarele intra- și extracelulare în condiții fiziologice, este influențată de numeroși factori dintre care principalii sînt Na-K ATP-aza, catecolaminele, insulina, kalemia și efortul. Acidoza, o scădere a bicarbonaților plasmatici, catabolismul protidic, liza celulară determină ieșirea K din celulă.

Aportul alimentar este de aproximativ 100 de mmol/zi, eliminarea este urinară în proporție de 90%. Excreția renală se realizează în tubul contort distal, aceasta fiind crescută sub influența aldosteronului. În condiții fiziologice, bilanțul este echilibrat. Acidoza scade excreția urinară de K ca și diminuarea concentrației de Na la nivelul tubului distal, de exemplu în caz de insuficiență cardiacă severă; invers, aportul sodat crește excreția urinară de K.

Kaliemia variază între 3,5 - 5 mmol/l; ea nu reprezintă bine stocul de potasiu.

HIPOKALIEMII

Aspecte clinice și biologice

Semnele sînt în special cardiace, neuromusculare și metabolice.

□ Manifestări cardiocirculatorii

Semnele electrocardiografice sînt frecvente. Tipic, apare o undă U, depășind 1 mm în derivațiile precordiale, cu un raport $U/T > 1$. Segmentul ST devine progresiv concav, desenînd o cupolă. Unda T se aplatizează sau devine negativă. Spațiul QT rămîne normal. Riscurile de tulburări de ritm cardiac determină toată gravitatea hipokaliemiilor, în special în caz de cardiopatie sau de administrare concomitentă de medicamente (digitalice, sare de chinidină). Se pot observa tulburări de ritm supraventriculare: extrasistole atriale sau joncționale, fibrilație atrială, tahicardie și bradicardie sinusale. Pot fi de asemenea observate tulburări de ritm ventriculare: extrasistole ventriculare, tahicardie ventriculară, torsada vîrfurilor.

□ Manifestări neuromusculare

Deficitele importante se întîlnesc cel mai adesea în paralizia periodică; în celelalte situații, se întîlnește în special o oboseală musculară, uneori asociată cu crampe, la nivelul extremităților inferioare. Este vorba de accese paroxistice de paralizie periferică, declanșate de administrarea de glucoză, insulină, sau în cursul unui efort. Forma cea mai gravă se manifestă cu o tetraplegie flască, cu abolirea reflexului idiomuscular și a reflexelor osteotendinoase; mușchii respiratori și nervii cranieni sînt cruțați. Sensibilitatea este respectată. În caz de deficit asociat de Ca sau de Mg, poate surveni o criză de tetanie. Afectarea fibrelor musculare netede se poate manifesta printr-un ileus, o retenție de urină, o dilatație gastrică.

□ Alte manifestări

Ele se întâlnesc mai ales în caz de depleție prelungită. Datorită unei tulburări de concentrație a urinei (tubulopatie hipokaliemică), se poate observa o poliurie cu predominanță nocturnă, însoțită secundar de o polidipsie. Celelalte anomalii sînt clasice: proteinurie, leucociturie, tulburări ale echilibrului acido-bazic (alcaloză metabolică), hiperglicemie, scăderea sodiului extracelular cu contracție volemică, edeme prin creșterea reabsorbției tubulare de sodiu ...

Etiologii (Tabel I-10)

Hipokaliemiile prin transfer sînt rare, în afara unei hiperactivități beta-adrenergice. În grupul paraliziiilor periodice hipokaliemice se disting boala Westphal (congenitală) și paralizia periodică cu hipertiroidie, predominantă la rasa galbenă.

De fapt, cel mai frecvent, hipokaliemiile se datorează unei *depleții potasice*.

În caz de kaliureză > 20 mmol/24 de ore, trebuie evocată posibilitatea existenței unei *pierderi renale*. O cauză medicamentoasă trebuie căutată prin interogatoriu (de exemplu, diureticele în HTA). În caz de hipertensiune, trebuie completat bilanțul prin studiul raportului Na/K urinar, al activității reninei plasmatică, al dozării aldosteronului sau a cortizolului; cel mai frecvent, se evidențiază un hiperaldosteronism. Hipokaliemia se poate întâlni în caz de poliurie, în special în cazurile raportate în tabelul I. Afecțiunile renale primitive se întâlnesc mult mai rar în etiologie. Sindromul Bartter asociază o creștere a kaliurezei, o alcaloză metabolică, o creștere a activității reninei plasmatică și a nivelului aldosteronului. Tubulopatiile proximale sau distale sînt caracterizate prin prezența unei acidoze metabolice cu hipercloremie.

Cauzele digestive sînt foarte frecvente, iar kaliureza este în general < 20 mmol/24 h; totuși, un hiperaldosteronism secundar poate crește pierderea urinară de K. În caz de vărsături prelungite, hipokaliemia este în special provocată de alcaloză, indusă prin deperdiție de Cl și de ioni H^+ . Diareile sînt de asemenea frecvent implicate, pierderile de K prin

fecale putînd fi importante în caz de VIPoame. În fine, semnalăm existența situațiilor în care coexistă un deficit potasic fără hipokaliemie: ciroze hepatice, stare septică, insuficiență cardiacă gravă, denutriție mare.

TABELUL I-10. Etiologiile hipokaliemiilor

1. Transferuri transcelulare

- Alcaloze respiratorii sau metabolice
- Aport de insulină
- Mineralocorticoizi
- Agenți beta-2-adrenergici și stres
- Paralizie familială hipokaliemică (boala Westphal)
- Pseudohipokaliemie
- Hipotermie

2. Pierderi renale: ($K_u > 20 \text{ mmol/24 h}$)

Medicamente: diuretice, cisplatin, L-Dopa, litiu, penicilină, tetraciclină, gentamicină, polimixină, rifampicină, amfotericină B, glicirrizină, pilule anticoncepționale, carbenoxolonă

- Hipercorticisme
- hiperaldosteronisme primare, Conn, Cushing, hiperplazie congenitală de suprarenale, corticoterapie, hipercortizolisme paraneoplazice
- hiperaldosteronisme secundare (edeme: HTA malignă, Bartter, HTA renovasculară)
- Boli renale: acidoze tubulare, sindrom Bartter, nefropatii tubulare, sindrom Liddle
- Poliurie: sindrom de ridicare a unui obstacol, reluarea diurezei după IRA, acidocetoza diabetică, hipercalcemii
- Hipomagnezemie, leucemie

3. Pierderi digestive: ($K_u < 10 \text{ mmol/24 h}$)

- Vărsături sau aspirație gastrică
- Fistule digestive
- Diarei

4. Pierderi tegumentare

- Arsuri
- Transpirații profuze

5. Defect de aport

- Regim hiperglucidic
- Consum de alcool
- Geofagie

Tratament

Cauza este cea care trebuie tratată în primul rînd. Pe de altă parte, tratamentul necesită creșterea aporturilor de K; eventual se pot asocia economizatori de K, în caz de kaliureză majoră. În general se utilizează clorura de K (13 mmol/ g de sare), celelalte preparate fiind potențial alcalinizante. În caz de deficit moderat ($K > 3$ mmol/l), fără semne clinice neliniștitoare, este suficientă o suplimentare orală. În caz de hipokaliemie mai severă sau de tulburări de ritm cardiac, trebuie să se recurgă la calea intravenoasă. Debitul orar este de 5 - 20 mmol/h. Se impune o atentă supraveghere EKG și biologică. Pe cale periferică, concentrația nu trebuie să depășească 4 g/l, pentru a se evita o alterare venoasă.

HIPERKALIEMIILE

Aspecte clinice și biologice

☐ Tulburări cardiace

Fără nici o îndoială, hiperkaliemia este cea mai gravă dintre toate tulburările hidroelectrolitice, datorită riscului de tulburări de ritm cardiac. În primul rînd, trebuie eliminată o falsă hiperkaliemie datorată unui garou prea strîns, unei hemolize, unei trombocitoze.

Electrocardiograma confirmă diagnosticul, evidențiind modificările undei T și ale segmentului ST. Unda T devine ascuțită și simetrică. Segmentul ST are un aspect în S italic și se decalează. Progresiv, apare o lărgire a QRS, paralel cu variațiile kaliemiei. Se pot observa un bloc sinoatrial și toate tipurile de bloc atrioventriculare. În ultimul stadiu, apare un ritm idioventricular care poate anunța o fibrilație ventriculară sau o asistolie. Riscul cardiac este agravat de o hipocalcemie sau de o acidoză asociată.

☐ Tulburări neuromusculare

Acestea se întîlnesc doar în caz de hiperkaliemie importantă.

Sînt tulburări motorii, precedate de parestezii ale extremităților, ale limbii și regiunii periorale. Deficitul debutează la extremități, reflexele osteotendinoase sînt abolite, dar răspunsul idiomuscular este conservat. Perekhile de nervi cranieni pot fi afectate.

Etiologii (Tabel I-11)

Paralizia periodică hiperkaliemică este excepțională, crizele de paralizie fiind prevenite de acetazolamidă. Diminuarea eliminării urinare de K este cauza cea mai frecventă. Actualmente, insuficiența suprarenală acută este rară. Acidozele sînt implicate frecvent în etiologie. Excesul de aport poate antrena o hiperkaliemie, mai ales dacă eliminarea urinară este deja deficientă.

Hiperkaliemia întîlnită în caz de strivire musculară, de hemoliză sau de liză tumorală poate deveni rapid amenințătoare. Dimpotrivă, în caz de anurie, nivelul kaliemiei urcă mult mai lent. Trebuie avut în vedere excesul de aport de potasiu (inclusiv cel realizat de anumite medicamente), în caz de deficit al excreției renale.

TABELUL I-11. *Etiologiile hiperkaliemiilor*

1. False hiperkaliemii (EKG normal):

- Erori de prelevare
- Trombocitoză, leucocitoză importantă

2. Aport excesiv de potasiu

3. Transferuri transcelulare

- Acidoză metabolică sau respiratorie
- Insulinopenie și hiperglicemie
- Hipercatabolism
- Liză celulară masivă și necroză tisulară
- Hiperosmolaritate
- Medicamente: beta-blocante, digitalice, succinilcolină, clorura de arginină
- Hipertermie malignă
- Circulație extracorporală

- Paralizie periodică hiperkaliemică (boala Gamstorp)
- Pseudohiperkaliemie

4. Scăderea eliminării urinare de potasiu

- Insuficiență renală acută sau cronică
- Hipoaldosteronism prin scăderea activității sistemului renină-angiotensină (antiinflamatoare nesteroidice, inhibitori ai enzimei de conversie, ciclosporină, dializă cronică, SIDA, hipoaldosteronism hiporeninemic)
- Hipoaldosteronism prin insuficiență suprarenală (insuficiență suprarenală primară, deficit enzimatic, heparină)
- Hipoaldosteronism prin rezistență la aldosteron (pseudohipoaldosteronism, diuretice economizatoare de potasiu, ciclosporină)
- Defect de secreție a potasiului: lupus eritematos diseminat, rejet de grefă de rinichi, amiloidoză renală, drepanocitoză
- Acidoză tubulară renală
- Hipovolemie majoră

Tratament

Înainte de orice, trebuie tratată cauza, dacă acest lucru este posibil. Se poate diminua absorbția intestinală de potasiu prin *Kayexalat*, care este o rășină schimbătoare de ioni, care fixează 1-2 mmol/gram de rășină. Posologia *per os* este de 20-30g/4h. De asemenea, se poate utiliza în spălătură (50 g/8h, în sorbitol). Datorită latenței relativ lungi a debutului acțiunii după administrare, *Kayexalat*ul face parte din tratamentele adjuvante sau se administrează în hiperkaliemiile moderate. Se poate utiliza *Furosemidul*, în doze mari, pentru creșterea excreției urinare, dar în acest caz apare problema tratării tulburărilor hidroelectrolitice induse de această diureză forțată.

Serul glucozat hipertonic poate fi, de asemenea utilizat (perfuzie cu 250ml de ser glucozat 30%, conținând 30 de unități de insulină ordinară, dacă pacientul este diabetic).

De fapt, *alcalinizarea* reprezintă cel mai bun mijloc de luptă contra hiperkaliemiei, mai ales dacă există semne amenințătoare pe EKG și dacă hiperkaliemia depășește 6,5 mmol/l. Dozele sînt de 50-100 ml, dacă se utilizează o soluție molară de 84 p.‰ (1 ml aduce 1 mmol de bicarbonat și 1 mmol de sodiu). Inconvenientul major este reprezentat de

hipernatriemia secundară, la doze ridicate. De asemenea, *gluconatul de calciu* poate fi utilizat, în posologie de 2-4 g intravenos, pentru a proteja miocardul, iar clorura de sodiu hipertonică are aceleași efecte protectoare. În caz de eșec al acestor terapeutici și, mai ales dacă excreția urinară este foarte diminuată, trebuie recurs la *hemodializă* cu o baie săracă în potasiu.

TULBURĂRI ALE ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC

A. MERCATELLO

Funcționarea metabolismelor celulare necesită o menținere strictă a pH-ului (pH normal plasmatic: 7,35 - 7,45). Aceasta este probabil rațiunea pentru care mecanismele implicate în reglarea ionilor H^+ sînt numeroase. Ele se compun din 2 emonctorii - plămîinii și rinichii - și din numeroase sisteme tampon (hemoglobină, os, bicarbonat, proteine) al căror rol este de a capta ionii H^+ și OH^- pentru a-i transforma în soluții mai puțin nocive pentru echilibrul acido-bazic.

Definiții

O acidoză reprezintă o acumulare excesivă a ionilor H^+ . O alcaloză reprezintă o diminuare a ionilor H^+ .

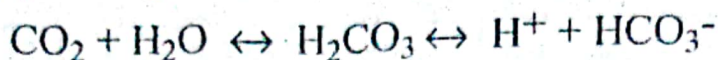
Dacă pH-ul sangvin este în limite fiziologice, acidoza sau alcaloza se numesc compensate; dimpotrivă, dacă pH-ul este în afara limitelor fiziologice, acidoza sau alcaloza se numesc decompensate.

Dacă tulburarea primitivă interesează PCO_2 , dezechilibrul este denumit de origine respiratorie. În toate celelalte cazuri, dezechilibrul se denumeste metabolic. Asocierea acestor două origini definește tulburările mixte.

Principii generale

Sistemul tampon bicarbonat reprezintă o verigă importantă în reglarea echilibrului acido-bazic, datorită rapidității sale de acțiune și datorită posibilității de a fi reglat prin două modalități: prin PCO_2 la

nivelul plămînului și prin bicarbonați (HCO_3^-) la nivelul rinichiului. PCO_2 și HCO_3^- sînt corelate prin formula:



Repartiția formelor chimice este dată de ecuația Henderson-Hasselbalch.

$$\text{pH} = \text{pK} + \frac{\log[\text{HCO}_3^-]}{[\alpha\text{PCO}_2]}$$

Respirația, acționînd asupra PCO_2 reprezintă un mijloc rapid de luptă împotriva variațiilor de pH. Dimpotrivă, rinichiul, modificînd reabsorbția bicarbonaților și eliminarea ionilor acizi, corectează mult mai lent variațiile echilibrului acido-bazic.

În consecință, măsurătorile pH-ului și ale PCO_2 în gazele din sîngele arterial, precum și cele ale HCO_3^- în plasmă, sînt elementele biologice indispensabile caracterizării unei tulburări a echilibrului acido-bazic.

Notă: în fața oricăror modificări ale echilibrului acido-bazic trebuie verificată kaliemia. Potasiul plasmatic variază efectiv în sens contrar pH-ului, de aceea nu trebuie scăpată din vedere o hipo- sau o hiperkaliemie care se va demasca la corectarea pH-ului.

Tulburări de origine respiratorie

☐ Acidoze respiratorii

Atunci cînd PCO_2 depășește 70 mm Hg, pacientul devine obnubilat, apoi comatos. Examenul clinic evidențiază adeseori transpirații profuze și o vasodilatație caracteristică a feței. Modificările biologice sînt notate în Tabelul I-12.

NEFROLOGIE

TABELUL I-12. Profilele biologice ale alcalozelor și acidozelor.
(HCO_3^- : bicarbonați plasmatici)

	pH	PCO ₂	HCO ₃
alcaloză respiratorie	crescut	scăzut	scăzut
acidoză respiratorie	scăzut	crescut	crescut
alcaloză metabolică	crescut	normal sau crescut	crescut
acidoză metabolică	scăzut	normal sau scăzut	scăzut

Toate cauzele de hipoventilație, acute sau cronice, determină o acidoză respiratorie (Tabel I-13). Diagnosticul hipoventilației este ușurat prin căutarea unei patologii pulmonare primitive, evocată de antecedente și de semnele de insuficiență respiratorie acută sau cronică: polipnee, hipoxemie (cianoză, fatigabilitate la efort), hipercapnee (transpirații nocturne, tulburări psihice) și insuficiență cardiacă dreaptă.

• *Tratament*

Având în vedere că există o strânsă relație între PCO₂ și ventilația alveolară, corectarea acidozei constă în diminuarea PCO₂ printr-o creștere a ventilației alveolare. Dar, în fapt, nu este întotdeauna ușor să se corecteze aceste tulburări, mai ales la pacienții care prezintă o alterare a parenchimului pulmonar. În aceste condiții, bolnavul trebuie transferat într-un centru specializat, căci tratamentul implică adesea asistarea respiratorie. În cursul acidozelor respiratorii, în afara cazului când pH-ul este < 7,20, nu există o indicație de perfuzare a soluțiilor de alcalinizare.

TABELUL I-13. Principalele cauze de hipoventilație alveolară

<i>Mecanismele tulburării respiratorii</i>	<i>Principalele maladii responsabile</i>
Neurologice	comă, sindrom Guillan-Barré, traumatism medular, maladii degenerative ...
Musculare și parietale	miopatie, obezitate, cifoscolioză, traumatisme ale toracelui ...
Căi aeriene superioare	obstrucție, laringită, traheomalacie, stenoza traheală, corpi străini ...
Parenchimotoase pulmonare	infecții, bronhopneumopatii, cronice, fibroze ...

□ Alcaloze respiratorii

Semnele clinice de alcaloză sînt puțin numeroase (hipotensiune arterială, lipotimie) și adeseori se situează în plan secund față de semnele clinice ale bolii subiacente. Alcalozele respiratorii sînt mai puțin frecvente și corespund hiperventilațiilor alveolare:

- de origine centrală
 - anxietate
 - febră
 - intoxicație salicilică
 - boli cerebrale (tumori, encefalite, comă).
- hipoxemii acute și cronice (altitudine mare),
- exerciții fizice,
- sarcină,
- ciroză,
- terapeutice (respirație artificială).

Modificările biologice sînt rezumate în Tabelul I-12 de mai sus.

• *Tratament*

Alcaloza respiratorie, fiind adeseori reacțională unor stări patologice sau nepatologice, este în general suficientă corectarea cauzei care a antrenat alcaloza (hipoxii, febră, intoxicații), astfel ca pH-ul să se normalizeze în cîteva zile. Rareori este necesară intervenția terapeutică specifică.

Tulburări metabolice

□ Acidoza metabolică

O acidoză metabolică trebuie evocată în caz de hiperventilație, de tulburări de conștiență și, în principiu, în anumite patologii (diabet, șoc, insuficiență renală, intoxicații).

Diagnosticul este confirmat prin măsurarea pH-ului și a bicarbonaților, care sînt scăzuți, PCO₂ fiind normală sau scăzută (Tabel I-12).

Acidoza metabolică poate fi datorată:

- producției excesive de acid,

- pierderii de bicarbonat,
- imposibilității de eliminare a producției normale de acid endogen.

Diagnosticul etiologic al acidozelor metabolice este ușurat de calcularea găurii anionice, care reprezintă cantitatea de anioni nemăsurați în plasmă (Tabelul I-14).

$$\text{Gaura anionică} = [\text{Na}^+] - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-]) = 12 \text{ mmol/l}$$

• *Tratament*

Tratamentul simptomatic al acidozei metabolice pune actualmente mai multe probleme: ce, când și cum trebuie corectat? Numeroși autori au arătat că o corecție rapidă a acidozei, departe de a ameliora starea bolnavului, agravează suferința celulară responsabilă de acidoză, căci perfuzarea soluției alcaline nu corectează decât pH-ul extracelular, fără a modifica pH-ul intracelular.

Se pare deci că trebuie tratate:

- acidozele cronice, cum sînt cele din tulburările renale,
- marile acidoze acute, care pun în joc prognosticul vital ($\text{pH} < 7,2$;

$\text{HCO}_3^- < 15 \text{ mmol/l}$).

Tratamentul se poate face:

- per os, pentru bolnavii mai puțin gravi și pentru cronici:
 - bicarbonat de sodiu (1 g aduce 12 mmol de bicarbonat)
 - apă de Vichy (50 -60 mmol de bicarbonat / l)
- pe cale intravenoasă, pentru ceilalți pacienți:
 - bicarbonat de Na izoton (1,4%) care aduce 160 mmol/l de bicarbonat
 - bicarbonat de Na hipertonic (4,2%) care aduce 1000 mmol/l de bicarbonat
 - celelalte soluții (THAM, lactat de Na) sînt actualmente mult mai rar utilizate.

- prin epurare extrarenală în tampon bicarbonat, pentru insuficiențele renale, acidozele lactice, anumite intoxicații (metanol, etilenglicol) și în cazurile în care soluțiile sînt contraindicate (hipernatremie, edem pulmonar, insuficiență cardiacă ...).

TABELUL 1-14. *Principalele cauze de acidoză metabolică*

Gaură anionică crescută

Creșterea producției de acizi organici

- Acido-cetoză:

- diabetică,
- alcoolică,
- de nutriție;

- Acidoză lactică:

- insuficiență respiratorie și circulatorie (stop cardiac),
- medicamente și toxice (hipoglicemiante orale),
- boli (leucemii, necroză hepatică, infecții),
- deficite enzimatice congenitale,
- avitaminoză B1;

- Intoxicații:

- metanol,
- etilenglicol,
- salicilați,
- paraldehidă;

Defect de eliminare: insuficiență renală.

Gaură anionică normală (hipercloremie)

Defect de eliminare:

- acidoză tubulară distală,
- hipoaldosteronism;

Pierderi de baze:

- acidoză tubulară proximală,
- terapeutice, la acetazolamidă,
- diaree,
- ureteroplastii intestinale;

Exces de aport:

- clorură de amoniu, clorhidrat de arginină.

Cantitatea de bicarbonat de perfuzat poate fi calculată prin formula următoare:

Cantitatea de perfuzat (mmol) = greutatea (kg) $\times$ 0,2 $\times$ (24 - bicarbonat [mmol/l]).

După perfuzarea de soluție alcalină, pH-ul, PCO_2 și bicarbonații plasmatici vor fi măsurați din nou.

Atunci când un tratament etiologic eficient poate fi efectuat, corectarea acidozei va fi mai puțin intensivă și rezervată cazurilor mai severe. În acidocetoza diabetică, tratamentul este reprezentat de administrarea de insulină și rehidratare care singure pot realiza o normalizare a pH-ului în câteva ore. Utilizarea concentratelor bazice ar fi chiar nocivă, cu excepția marilor acidoze ($pH < 7,2$).

□ Alcaloze metabolice

Sînt mult mai puțin frecvente decît acidoza. Semnele clinice de alcaloză sînt reprezentate de o tendință la depresie respiratorie, crize de tetanie, convulsii sau tulburări de conștiință.

În prezența unei PCO_2 normale sau ușor crescute, creșterea pH-ului sau a rezervei alcaline semnalizează o alcaloză metabolică (Tabelul I-12).

Alcaloza metabolică poate fi datorată:

- unei depleții de acizi;
- unei retenții de baze.

În funcție de prezența sau nu a unei depleții de Cl, diferitele etiologii sînt trecute în revistă în Tabelul I-15.

TABELUL I-15. *Principalele cauze de alcaloză metabolică*

<i>Cu depleție de clor</i>	<i>Fără depleție de clor</i>
Vărsături	Hiperaldosteronism
Aspirație gastrică	Sindrom Cushing
Diaree cu pierdere de Cl^-	Tratament cu corticoizi
Alcaloză posthipercapnică	Sindrom Bartter
Tratamente: penicilină	Realimentare
carbenicilină	
diuretice	
Hipercalcemii	Depleție de K
	Tratamente alcaline

• *Tratament*

Tratamentul cuprinde mai multe etape:

- suprimarea oricărui aport alcalin;
- corectarea deshidratării, atunci când aceasta este prezentă;
- corectarea deficitului de Cl sau de K;
- tratament etiologic;
- corectarea alcalozei, rareori urgentă, după aceeași formulă (în valori absolute) ca pentru calculul necesarului de bicarbonați, cu:
 - clorură de amoniu (soluție i.v. cu 400 mmol/l)
 - clorhidrat de arginină (soluție i.v. cu 200 mmol/l).

Formele mixte

Uneori, când mai multe mecanisme (respirator și metabolic) se intrică, este vorba despre forme mixte. Acestea pun problema raționamentului de urmat pentru analiza părții respective a unuia sau a celuilalt dintre factorii respiratori sau metabolici implicați în apariția tulburării.

CONCLUZIE

Dacă tratamentul dezechilibrelor acido-bazice este în special simptomatic, realizarea lui practică depinde de clasificarea în respiratorii sau metabolice a dezechilibrelor. Este necesar deci să se efectueze o anchetă competentă asupra cauzei disfuncției, pentru a se încerca să se acționeze, în majoritatea cazurilor, asupra sursei fenomenului, fără a ne limita la o simplă normalizare a cifrelor biologice plasmaticice.

Variația bicarbonaților în funcție de PCO_2 și de natura cronică sau acută a tulburării respiratorii

- hipercapnee acută: HCO_3^- - crește cu 1 mmol/l pentru fiecare 10 mm Hg ai PCO_2 peste 40 mm Hg;
- hipercapnee cronică: HCO_3^- - crește cu 4 mmol/l pentru fiecare 10 mm Hg ai PCO_2 peste 40 mm Hg;
- hipocapnee acută: HCO_3^- - scade cu 2 mmol/l pentru fiecare 10 mm Hg ai PCO_2 sub 40 mm Hg;
- hipocapnee cronică: HCO_3^- - scade cu 5-7 mmol/l pentru fiecare 10 mm Hg ai PCO_2 sub 40 mm Hg.

3

GLOMERULONEFRITE PRIMITIVE

M. LABEEUW

**GENERALITĂȚI ASUPRA DIAGNOSTICULUI
NEFROPATIILOR GLOMERULARE**

Pentru a aborda cadrul nefropatiilor glomerulare (NG), este util să fie în prealabil înțelese noțiunile următoare:

CLASIFICAREA NEFROPATIILOR GLOMERULARE

Există 3 tipuri de clasificare: unul etiologic, care opune nefropatiile glomerulare primitive și secundare, altul clinic, bazat pe context, opunînd nefropatiile glomerulare izolate (fără semne extrarenale) și nefropatiile glomerulare asociate cu semne extrarenale; un al treilea criteriu este histologic, bazat pe datele biopsiei renale și justificat de asocierea preferențială a anumitor tipuri etiologice, uneori nesuspectate clinic, și de implicațiile prognostice ale anumitor date histologice.

Aceste clasificări se intrică: o aceeași maladie poate fi la originea a două tipuri histologice de nefropatii glomerulare, pe cînd un același tip histologic se poate întîlni ca o nefropatie asociată, sau izolată secundară sau, în fine, izolată primitivă. Exemplul cel mai evident al unei asemenea nefropatii glomerulare este forma extramembranoasă, în cadrul căreia atitudinea terapeutică va fi diferită în funcție de etiologie, fie că este vorba despre un lupus, sau de o nefropatie toxică cu săruri de aur, ori de o nefropatie glomerulară primitivă.

MANIFESTĂRI CLINICE ȘI BIOLOGICE

Nefropatiile glomerulare se manifestă printr-un număr limitat de simptome (proteinurie, hematurie, hipertensiune, insuficiență renală) izolate sau asociate în cadrul unor sindroame (proteinurie-hematurie, sindrom nefritic, sindrom nefrotic ...). Într-un stadiu sau altul al evoluției sale, fiecare nefropatie glomerulară se poate manifesta prin fiecare dintre aceste simptome sau sindroame, diferența între tipurile de nefropatii glomerulare constând în frecvența cu care nefropatia glomerulară se manifestă prin simptomul luat în considerație. În rubrica „clinică” a fiecărei nefropatii glomerulare vom regăsi deci toate simptomele clasate în ordine în funcție de frecvență. Dimpotrivă, într-o rubrică exhaustivă de etiologii ale fiecărui simptom, vom putea regăsi toate nefropatiile glomerulare într-o ordine de frecvență diferită.

DEMERS DIAGNOSTIC

Destinat precizării implicațiilor prognostice (și eventual terapeutice) în termeni de funcție renală, demersul diagnostic vizează precizarea tipului histologic, ceea ce nu va constitui o problemă dificilă, dacă se practică de fiecare dată o biopsie renală. În caz că biopsia nu se poate efectua, clinicianul va adopta o atitudine bazată pe o probabilitate care va lua în considerare o evaluare a diferitelor frecvențe (în fața unei hematurii, o nefropatie glomerulară X, cu incidență de 1 la 10^4 locuitori, manifestându-se în 50% din cazuri printr-o hematurie, este mai probabilă decât o nefropatie Y, a cărei incidență este de 1 la 10^5 locuitori, care se manifestă în 100% din cazuri printr-o hematurie). În mod practic, diagnosticul urmează, în mod obișnuit, demersul următor:

- a) caracterizarea sindromului „clinico-biologic”;
- b) cercetarea tipului histologic al nefropatiei glomerulare corespunzând cel mai probabil sindromului observat;
- c) cercetarea unei boli asociate. Dacă boala identificată este cunoscută ca asociindu-se unei nefropatii glomerulare de tip histologic similar celui evocat, un diagnostic de nefropatie glomerulară secundară este considerat foarte probabil;
- d) dacă nefropatia apare izolat, se impune cercetarea unei etiologii susceptibile de a determina o nefropatie glomerulară de tipul histologic evocat;

e) în absența semnelor asociate, ceea ce este o eventualitate frecventă, o biopsie renală este în mod obișnuit justificată;

f) biopsia este de asemenea justificată în anumite cazuri: atipii de expresie, diagnostic de probabilitate insuficient.

SINDROMUL NEFROTIC

Se definește ca un sindrom biologic, asociind o proteinurie importantă, mai mare de 50 mg/kg/zi (sau 3 g/24 h), care antrenează o hipoalbuminemie < 30 g/l și o hipoprotidemie < 60 g/l.

FIZIOPATOLOGIE

Proteinuria este legată de o anomalie a permeabilității glomerulare, prin alterări ale sarcinilor membranare, sau prin alterări morfologice. Hipoalbuminemia rezultă din pierderile urinare insuficient compensate. Hiperhidratarea este determinată de reducerea presiunii oncotice și de retenția sodată legată de hiperaldosteronismul secundar hipovolemiei (se invocă de asemenea o tulburare specifică a eliminării renale de Na).

CLINICĂ

Semnele clinice, deși adeseori revelatorii, nu sînt necesare pentru diagnostic. Alături de semnele bolii eventual în cauză sau ale complicațiilor, semnele clinice sînt reprezentate de hiperhidratarea globală: edeme moi, predominante în regiunile declive, epanșamente pleurale, peritoneale, pericardice și, eventual, hipovolemie.

BIOLOGIE

În sînge, în afară de hipoprotidemie și hipoalbuminemie (singurele semne necesare diagnosticului împreună cu proteinuria), se evidențiază o creștere a alfa-2-globulinelor și o scădere obișnuită a gamma-globulinelor. Hipocalcemia și hipercolesterolemia sînt aproape proporționale cu hipoalbuminemia; hiperlipidemia, de tip II (60%) sau V (30%) este multifactorială, în parte secundară creșterii sintezei hepatice. Anomaliile

coagulării sînt reprezentate de o hipercoagulabilitate globală (trombocitoză, creșterea agregabilității plachetare, a fibrinogenului, a anumitor factori plasmatici ai coagulării și scăderea nivelului de antitrombină III, prin pierderi urinare).

În urină: debitul urinar este obișnuit scăzut, cu o natriureză scăzută și o inversare a raportului Na/K secundară hiperaldosteronismului. Selectivitatea proteinuriei are o anumită valoare de orientare etiologică.

DIAGNOSTIC

Constatarea unui sindrom nefrotic indică existența unei nefropatii glomerulare (NG), fie ea primitivă sau secundară. Sînt enumerate în continuare condițiile cele mai frecvente în care nefropatiile glomerulare secundare se manifestă printr-un sindrom nefrotic (Tabel I-16) și tipurile histologice obișnuite de nefropatii glomerulare (Tabel I-17).

TABELUL I-16. *Condiții patologice asociate cu sindrom nefrotic (toate tipurile histologice)*

Boli de „sistem”

- Diabet
- Amiloidoză
- Lupus

Toxice și medicamente

- Cu legătură sulfhidril (Penicilamină, Captopril)
- AINS
- Metale grele (săruri de Au)

Neoplazii

- Solide (tumori digestive, bronhice, ale sînului)
- Hemopatii (limfoame)

Infecții

- Hepatită B
- Malarie
- SIDA

Toxemie gravidică

Pielonefrită cronică gravă

TABELUL 1-17. Frecvența tipurilor histologice de nefropatii glomerulare primitive cu SN (în %)

	<i>Copil</i>	<i>Adult</i>	<i>Bătrîn</i>
LGM și HSF	75	20	25
GNEM	< 5	35	40
GN proliferativă	20	30	15
Altele	< 5	< 10	20*

* din care 10 -15% reprezintă amiloidoza primară

HSF: hialinoză segmentară și focală

GNEM: glomerulonefrită extramembranoasă

LGM: leziuni glomerulare minime

Sindrom nefrotic pur sau impur. Un sindrom nefrotic se numește impur în prezența unuia din următoarele 3 simptome: hipertensiune, insuficiență renală organică sau hematurie. Importanța acestei distincții este esențială pentru etiologie, căci un SN impur este uneori un sindrom nefritic acut, ceea ce presupune anumite cauze particulare; la copil și adultul tânăr, nefropatia cu leziuni glomerulare minime este cel mai frecvent la originea unui SN pur, dintre nefropatiile glomerulare.

Indicațiile puncției-biopsie renală. Este aproape sistematică la adult, datorită frecvenței formelor secundare și a nefropatiilor glomerulare primitive corticorezistente. Se poate renunța la puncția-biopsie, atunci când diagnosticul este evident (amiloidoză generalizată, origine diabetică sau toxică foarte probabilă). La copil, puncția biopsie este adeseori limitată la SN corticorezistente.

EVOLUȚIE

Complicațiile sînt urmarea sindroamelor nefrotice masive și/sau cu evoluție prelungită.

Insuficiență renală funcțională. Explicată în parte prin diminuarea volumului circulant, indusă eventual de diuretice, mai frecventă la copil și bătrîn, ea cedează la corectarea hipovolemiei.

Crize dureroase abdominale corespund fie unei faze de instalare a edemului peritoneal, fie trombozelor venoase și, mult mai rar, infecțiilor peritoneale sau unei pancreatite.

Trombozele venoase sînt arteriale sau venoase, cel mai frecvent la nivelul membrelor inferioare, uneori la nivelul venelor renale, și cresc riscul de embolie pulmonară.

Infecțiile bacteriene. Favorizate de pierderea urinară de anticorpi, ele apar mai ales la copil.

Anomalii metabolice diverse. Importanța lor clinică nu apare decît în sindroamele prelungite: deficit în proteine transportoare de Fe, Zn, Cu, vitamină D, tiroxină, derivați vitaminici D. Ateroscleroza este legată de hiperlipemie și este un factor de mortalitate crescută pe termen lung. Riscul de denutriție proteică impune un aport proteic minim.

Complicații legate de tratament. În funcție de tipul nefropatiei în cauză, o corticoterapie prelungită, un tratament imunosupresor, pot fi justificate, cu complicațiile obișnuite acestui tip de tratament.

TRATAMENTUL SINDROMULUI NEFROTIC

Tratamentul simptomatic se impune în sindroamele nefrotice intense sau prelungite.

Recomandări dietetice: restricție sodată în funcție de existența fenomenelor edematoase; ea aduce obișnuit 2 - 4 g NaCl/zi. O restricție hidrică este uneori necesară în cursul puseelor edematoase, mai ales dacă există o hiponatremie. Nu există un acord asupra justificării unui regim hiperproteic și, în mod obișnuit, este suficientă asigurarea unei nutriții protidice satisfăcătoare (minim 1 g/kg/zi), „suplimentată” în funcție de pierderile urinare.

Diureticele sînt prescrise în funcție de edeme și se utilizează diuretice tiazidice sau diuretice de ansă, eventual asociate cu diuretice economizatoare de K.

Perfuzia de albumină este limitată la cazurile în care există o hipovolemie severă și o ineficacitate a diureticelor. Interesul acesteia este limitat, datorită creșterii rapide a proteinuriei.

Complicațiile trombotice justifică un tratament anticoagulant, uneori cu o creștere a necesarului de heparină (datorită deficitului de antitrombină). Nu există un acord asupra necesității unui tratament preventiv, chiar în prezența unei hipoalbuminemii severe.

Tratamentul hiperlipemiei este teoretic indicat, chiar dacă modalitatea și justificarea sa rămân încă discutabile. Inhibitorii de HMG-reduc-tază sînt eficienți uneori, în doze mari.

La copil, prevenirea și tratamentul infecțiilor sînt justificate.

Tratamentul fiziopatologic depinde de tipul histologic al nefropatiilor glomerulare în cauză (cf. aceste nefropatii).

SINDROMUL NEFRITIC ACUT

Sindromul nefritic acut (SNA) este definit prin apariția recentă a unei proteinurii, a unei hematurii, a unei hipertensiuni și a unei insuficiențe renale.

CLINICĂ

Tabloul clinic tipic descris mai jos corespunde GNA post-streptococice a adolescentului, dar există și forme incomplete.

Descoperire. SNA este descoperit în mod obișnuit prin apariția edemelor și a altor semne de supraîncărcare hidrosodată, a unei hematurii macroscopice, dar este uneori descoperit cu ocazia unui examen sistematic (hipertensiune, proteinurie, hematurie). O fază de latență după o afecțiune inițială (de la 4 zile la 3 săptămîni) nu există decît în formele postinfecțioase.

Hematuria este practic constantă, macroscopică în 30-50% din cazuri, sau microscopică, de tip glomerular.

Proteinuria este $< 0,5$ g în jumătate din cazuri și de nivel nefrotic într-un sfert din cazuri. Nivelul său în perioada acută nu are semnificație particulară.

Hipertensiunea, prezentă în 50-80% din cazuri, merge de la o simplă modificare a cifrelor, pînă la o HTA severă, cu manifestări cerebrale.

Insuficiența renală este constantă (apreciată prin măsurarea filtrării glomerulare cu scăderea fluxului plasmatic), dar creatininemia nu este crescută decît în 50% din cazuri.

Alte semne. Anumite semne depind de etiologia sindromului nefritic, sau reprezintă complicații:

- oligoanurie, care poate surveni în oricare fază acută;
- semne de congestie circulatorie: edem pulmonar, cardiomegalie;
- sindrom inflamator, nespecific, dar dacă acesta lipsește, trebuie avut în vedere, în mod preferențial, un diagnostic de glomerulonefrită cronică;

- anomalii ale complementului: prezența lor este specifică cîtorva tipuri etiologice particulare: scăderea tranzitorie a C4 și mai prelungită (pînă la ziua a 60-a) a C3 în GNA poststreptococice, scăderea prelungită a C3 în glomerulonefritele membranoproliferative, în lupusul eritematos diseminat, în endocarditele bacteriene sau în derivațiile ventriculoatriale;

- semne de infecție streptococică: prelevări faringiene sau cutanate, creștere maximală între a 3-a și a 5-a săptămînă a ASLO (infecții rinofaringiene) sau a ADN-azelor B (infecții cutanate). Aceste modificări pot fi reduse în caz de tratament antibiotic inițial.

EVOLUȚIE

Schematic, în cadrul unei GNA, evoluția are loc în două faze:

Faza acută se întinde obișnuit pe 2 sau 3 săptămîni, la finele căroră edemele, oliguria, hipertensiunea, caracterul nefrotic al proteinuriei, hematuria macroscopică și creșterea creatininemiei trebuie să dispară. Supravegherea în timpul acestei perioade este dezvoltată în Tabelul I-18. Scopul său este de a confirma această evoluție normală și de a detecta eventualele forme anormale care justifică o modificare a atitudinii terapeutice, mai ales în formele cu HTA severă sau IR agravată și persistentă.

Faza de vindecare lentă duce la dispariția completă a semnelor biologice: normalizarea complementului între a 4-a și a 8-a săptămînă, dispariția proteinuriei și a hematuriei microscopice putînd dura uneori 2 ani.

Această evoluție tipică nu este, bineînțeles, întâlnită obligatoriu în diversele etiologii ale SNA.

TABELUL I-18. *Supravegherea unui sindrom nefritic acut în fază acută*

Clinic

o dată/zi: greutate, TA, diureză, semne asociate.

Biologic

- funcție renală:

creatininemie ridicată: o dată / zi

normală: de 3 ori/săptămână

- proteinurie: 1 dată/săptămână

- anticorpi antistreptococici : al doilea dozaj în ziua a 15-a

- C3: al doilea dozaj în a 30-a zi și/sau în a 60-a zi

DIAGNOSTIC

Trebuie mai întâi să existe abilitatea identificării SNA în fața unui tablou uneori înșelător sau incomplet, căutînd sistematic semnele biologice constitutive. Caracterul acut al SNA nu corespunde obligatoriu caracterului zgomotos al simptomatologiei, ci absenței unei patologii nefrologice antecedente sau a bolilor susceptibile de a prezenta un răsunet glomerular. Este vorba deci de un element de excludere. Apoi urmează căutarea etiologiei.

ETIOLOGIE

Sindromul nefritic acut are etiologii variate (Tabelul I-19). Formele postinfecțioase nu sînt cele mai frecvente la adult, dar trebuie evocate sistematic, mai ales la adolescent: diagnosticul lor este bazat pe argumente etiologice, clinice, biologice și evolutive și doar tratamentul simptomatic este justificat. Celelalte afecțiuni responsabile de un sindrom nefritic acut nu trebuie scăpate din vedere, deoarece ele modifică prognosticul (glomerulonefrită cronică) sau atitudinea terapeutică (glomerulopatie asociată). Diagnosticul lor poate fi ușurat de semnele

extrarenale, clinice sau biologice, care corespund acestor boli și de biopsia renală, ale cărei indicații sînt dezvoltate în Tabelul I-20. Aceasta va permite asocierea sindromului nefritic acut fie unei glomerulonefrite proliferative endocapilare, fie unei glomerulonefrite cronice, fie unor leziuni evocatorii de glomerulopatie asociată.

TABELUL I-19. *Etiologiile sindroamelor nefritice acute*

Glomerulonefrite acute

- Infecțioase
 - Poststreptococice
 - Altele: microbiene, virale
- Neinfecțioase

Glomerulonefrite cronice izolate

- GN intercapilară cu depozite mesangiale de IgA
- GN membranoproliferativă
- GN extracapilară

Afectări glomerulare asociate

- Vascularite
- Purpură reumatoidă
- Lupus
- Crioglobulinemie

PROGNOSTIC

Mortalitatea în faza acută este mai mică de 1%. Prognosticul pe termen lung al GNA poststreptococice este foarte favorabil, dar, la adult, pare posibilă apariția, după mai multe zeci de ani, a unei glomeruloscleroze cu proteinurie, HTA permanentă și, eventual, IRC.

TABELUL I-20. Indicații de PBR

Precoce

Prezentare atipică pentru o GNA:

- suspectarea existenței unor antecedente de nefropatie
- etiologie streptococică puțin probabilă
- vîrstă neobișnuită
- formă clinică gravă sau neobișnuită
- semne extrarenale evocatoare ale unei alte etiologii

Secundară

Evoluție atipică pentru o GNA:

- prelungirea fazei acute:
 - insuficiență renală > 15 zile
 - HTA și hematurie macroscopică > 21 de zile
 - scăderea C3, mai mult de 8 săptămîni
- vindecare întîrziată:
 - proteinurie > 6 luni
 - hematurie > 12 luni

TRATAMENT

Este mai întîi simptomatic și cuprinde:

- 1° repaus la pat;
 - 2° restricție sodată +/- diuretic (*Furosemid*), în funcție de edeme și de tensiunea arterială;
 - 3° restricție hidrică, în funcție de diureză;
 - 4° tratament antihipertensiv (vezi tratamentul HTA în nefropatii);
 - 5° restricție proteică în prezența unei creșteri a creatininei și a ureei;
 - 6° tratamentul complicațiilor și, eventual, epurarea extrarenală.
- Tratamentul etiologic este în funcție de bolile asociate.

NEFROPATIA CU DEPOZITE MESANGIALE DE IgA

ETIOLOGIE

Este vorba despre glomerulopatia cea mai frecventă în Europa. Ea este caracterizată de depunerea de imunoglobulină A în mesangiu, evidențiată prin examenul în imunofluorescență. Glomerulopatia izolată este frecvent denumită „maladia Berger”, dar există, de asemenea, depozite mesangiale de IgA și în alte afecțiuni (ciroză, purpură reumatoidă) cu manifestări clinice comparabile. Ea afectează cel mai frecvent adultul tânăr (20-35 de ani).

CLINICĂ

Manifestarea cea mai frecventă este reprezentată de hematurie. Hematuria macroscopică, survenind la 12-48 de ore după un episod infecțios, cel mai frecvent în sfera ORL, tranzitorie (de la una la câteva zile) se întâlnește într-o treime din cazuri; este manifestarea cea mai caracteristică, foarte evocatoare, a acestui tip de glomerulopatie. Ea recidivează în 2/3 din cazuri. Hematuria microscopică este uneori permanentă, uneori intermitentă și are aceiași factori declanșatori ca și hematuria macroscopică. Ea poate fi asociată cu episoade de hematurie macroscopică, sau cu o proteinurie, cel mai frecvent $< 1 \text{ g / zi}$. Asocierea hematurie microscopică proteinurie este de altfel forma cea mai frecventă de descoperire la adult.

Celelalte forme de descoperire sînt mai rare: sindrom nefritic acut, sindrom nefrotic impur (datorită hematuriei), asocierea la hematurie sau la proteinurie a unei hipertensiuni sau a unei insuficiențe renale. Nivelul de IgA plasmatice este crescut în 40 - 50% din cazuri, dar această creștere are o valoare diagnostică scăzută.

EVOLUȚIE

Formele „benigne” reprezintă 50 - 70% din cazuri. Ele sînt caracterizate prin persistența la niveluri relativ stabile a anomaliilor biologice inițiale, întrerupte de agravări tranzitorii. Formele de gravitate

intermediară sînt constituite de dezvoltarea unei hipertensiuni arteriale secundare. Riscul major îl constituie evoluția spre insuficiență renală, care este obișnuit tardivă, dar prezentă în aproape 50% din cazuri după 20 de ani de evoluție. Insuficiența renală terminală este prezentă în 25% din cazuri. Semnele de prognostic prost sînt hipertensiunea, o proteinurie importantă sau o insuficiență renală la debut. În afara acestor semne, nu există un factor de prognostic cert: de aceea este fundamental, chiar și în cazurile cu o evoluție aparent benignă, să se realizeze o supraveghere clinică și biologică regulată pe parcursul întregii evoluții.

TRATAMENT

Nu există nici un tratament specific cunoscut.

GLOMERULONEFRITA EXTRAMEMBRANOASĂ

ETIOLOGIE

Aceasta reprezintă, după glomerulopatia cu IgA, una dintre glomerulopatiile cele mai frecvente la adult. Este glomerulopatia pentru care s-a recunoscut cel mai mare număr de cauze, dar forma idiopatică rămîne cea mai frecventă. Ea este de asemenea o nefropatie care, odată stabilit diagnosticul, impune o cercetare etiologică aprofundată.

Cauze ale glomerulonefritelor extramembranoase

Toxice metale grele; aur, argint, mercur, litiu
medicamente: D-penicilamina, Captopril, Tiopronin, AINS
Paraneoplazice; bronhii, tub digestiv, rinichi, sîn
Infecțioase: Virusuri, în special hepatită B
Paraziți: paludism, filarioză, toxoplasmoză
Treponematoză
Altele: lupus, tiroidită autoimună

CLINICĂ

Caracteristica acestei nefropatii este proteinuria, de nivel nenefrotic în 1/4 din cazuri și de nivel nefrotic în 3/4 din cazuri. Glomerulopatia extramembranoasă este cauza cea mai frecventă a sindroamelor nefrotice la adult. Hematuria este prezentă în aproape 9 cazuri din 10, microscopică în marea majoritate a cazurilor.

Celelalte simptome (hipertensiune, insuficiență renală) sînt rareori prezente la debutul evoluției la adultul tînăr. Hipertensiunea este prezentă într-o treime din cazurile de glomerulopatii extramembranoase, după 60 de ani.

EVOLUȚIE

Evoluția proteinuriei. Schematic, ea este marcată printr-o dispariție completă, în aproximativ 20% din cazuri, după 2-3 ani de evoluție în medie, printr-o persistență la un nivel global neschimbat în aproximativ 40% din cazuri și printr-o reducere a nivelului proteinuriei, cu eventuala dispariție a semnelor clinice și biologice de sindrom nefrotic în celelalte cazuri. Remisiunile nu sînt obligatoriu definitive, cu excepția cazului particular al nefropatiilor toxice.

Evoluția funcției renale. Evoluția spre insuficiență renală terminală este observată în mod obișnuit tardiv și cu o frecvență variabilă (10 - 30% din cazuri). Persistența sindromului nefrotic și sexul masculin sînt factorii prognostici nefavorabili cei mai importanți. Complicațiile sînt cele ale oricăror sindroame nefrotice prelungite.

TRATAMENT

Eficacitatea tratamentului în formele idiopatice rămîne discutabilă. Atitudinea obișnuită este de așteptare, în absența factorilor de prognostic negativ, în așteptarea unei eventuale remisiuni. Unii autori utilizează un tratament alternant, corticoid și cu clorambucil, pe o durată de minimum 6 luni, pentru creșterea frecvenței remisiunilor și reducerea riscului de evoluție spre insuficiență renală terminală.

GLOMERULOPATIA CU LEZIUNI GLOMERULARE MINIME

Reprezintă prototipul glomerulopatiilor fără leziuni histologice specifice și este una din rarele nefropatii izolate corticosensibile.

ETIOLOGIE

Este frecventă mai ales la copil, fiind cel mai adesea primitivă. În cazuri rare a fost observată în hemopatii ale sistemului limfoid.

CLINICĂ

Este vorba despre un sindrom nefrotic masiv, obișnuit fără hematurie (cu excepția adultului în vîrstă), fără hipertensiune (cu excepția a 30% din cazurile la bătrîn), fără insuficiență renală (cu excepția cazurilor de IR funcțională, mai ales la copil și care regresează sub tratament simptomatic).

EVOLUȚIE SUB TRATAMENT

Ea este marcată prin corticosensibilitate și frecvența recidivelor. *Corticosensibilitatea* este prezentă în 90% din cazuri la copil și în 80% din cazuri la adult: sub un tratament cu 1 mg/kg/zi de metilprednisolon, dispariția proteinuriei este observată în 1-4 săptămîni la copil (8 la adult). Recidivele survin în mai mult de 60% din cazuri, obișnuit în primele 6 luni. Ele sînt obișnuit corticosensibile și nu influențează deci prognosticul. *Corticodependența* este caracterizată prin apariția unei recidive precoce în timpul reducerii corticoterapiei, impunînd menținerea unei corticoterapii superioare pragului de o manieră prelungită, și, în funcție de doza prag și de numărul recidivelor, eventuala recurgere la imunosupresoare. Apariția unei insuficiențe renale este rară. *Corticorezistența* (10% din cazuri) este definită ca o persistență a sindromului nefrotic

după 8 săptămîni de corticoterapie. Jumătate din cazuri riscă să evolueze spre insuficiență renală terminală în 5 - 10 ani. *Complicațiile*, în afara celor ale tratamentului, sînt limitate la cazurile cu sindroame nefrotice persistente. Ele sînt acelea ale oricărui sindrom nefrotic.

GLOMERULONEFRITA EXTRACAPILARĂ

Este caracterizată prin proliferarea celulelor extracapilare (semilune epiteliale) și prin tabloul său clinic de glomerulonefrită rapid progresivă. Proliferarea extracapilară este un mecanism nespecific, secundar unei coagulări intraglomerulare, cu depozite de fibrină. Tabloul clinic este acela al unui sindrom nefritic subacut, uneori incomplet, datorită absenței HTA, adeseori precedat de semne nefrologice datînd de cîteva luni, insuficiența renală evoluînd spre stadiul terminal în cîteva săptămîni pînă la cîteva luni. De fapt se pot distinge 3 forme diferite.

NEFROPATII GLOMERULARE CU DEPOZITE IMUNE GRANULOASE (40%)

Depozitele sînt constituite din IgG și C3. Aceste NG sînt legate cel mai frecvent de o boală sistemică (lupus, vascularită, purpură reumatoidă, crioglobulinemie), dar sînt uneori izolate (10%). Anumite NG evocate anterior (proliferative endocapilare, sau NG cu IgA) pot prezenta o proliferare extracapilară care semnalează obișnuit o formă gravă.

NEFROPATII GLOMERULARE CU ANTICORPI „ANTIMEMBRANĂ BAZALĂ GLOMERULARĂ”

Ele sînt determinate de un mecanism autoimun împotriva unei fracțiuni necolagenice a membranei. Leziunile pulmonare inaugurale (dispnee, hemoptizii, infiltrat) sînt prezente în 2/3 din cazuri (sindrom Goodpasture, afectînd mai ales bărbatul tînăr). În 9 cazuri din 10 se evidențiază anticorpul în ser. Tratamentul a ameliorat prognosticul vital,

dar prognosticul asupra rinichiului nu este favorabil decât dacă insuficiența renală este moderată.

NEFROPATII GLOMERULARE FĂRĂ DEPOZITE GLOMERULARE

Ele se observă în anumite vascularite (periarterită, Wegener) sau sub formă izolată, mai ales după 50 de ani. Chiar și în aceste cazuri există frecvent semne extrarenale (precedate de un sindrom infecțios fugace, artralgii, purpură). Biologic, nivelul complementului este normal. În funcție de etiologie se poate observa o creștere a nivelului anticorpilor anticitoplasmă a polinuclearelor (ANCA).

DIAGNOSTIC

Nu poate fi efectuat decât prin biopsie renală, realizată în fața unui sindrom nefritic adeseori incomplet, dar care apare într-un context clinic particular sau care prezintă o evoluție neregresivă. Precocitatea diagnosticului este unul din factorii prognostici principali.

EVOLUȚIE

Evoluția spre insuficiență renală terminală trebuie considerată drept regulă. Un tratament care asociază corticoterapie în bolus, imunosupresie și, uneori, plasmafereză (Goodpasture) este capabil de a opri evoluția. Anuria, o creatininemie > 300 micromol/l la debutul tratamentului, sînt semne de prognostic prost. Recidivele după stabilizarea inițială sînt posibile.

HIALINOZA SEGMENTARĂ ȘI FOCALĂ

Este vorba despre o leziune de scleroză glomerulară parțială care este considerată cel mai frecvent drept secundară unei nefropatii de altă origine, în special nefropatiilor interstițiale, sau drept complicație a unei filtrări glomerulare excesive a proteinelor în celelalte glomerulopatii, în

special în sindroamele nefrotice cu leziuni glomerulare minime cortico-rezistente. În unele cazuri în care aceste etiologii nu pot fi găsite, ea este considerată drept primitivă.

Ea se manifestă printr-o proteinurie asociată cu o hematurie și/sau o hipertensiune, sau printr-un sindrom nefrotic impur parțial (30%) sau total (60%) corticorezistent.

Evoluția sa este variabilă: prezența unei hialinoze este considerată drept un indice de prognostic prost al nefropatiei în cauză, indicând un risc de insuficiență renală terminală în cursul viitorilor ani (30%).

Interesul ridicat de acest tip de leziuni este legat de cercetările actuale asupra factorilor de progresie ai insuficienței renale cronice, hialinoza segmentară fiind considerată actualmente drept unul din mecanismele acesteia, eventual influențat favorabil de inhibitorii enzimei de conversie sau de regimul hipoprotidic.

GLOMERULONEFRITA MEMBRANO-PROLIFERATIVĂ

Ea se caracterizează prin asocierea unei proliferări mesangiale și prin existența depozitelor submembranoase de imunoglobuline (IgG, M, C3). A fost suspectată o origine infecțioasă.

Tabloul clinic este în mod obișnuit (50%) cel al unui sindrom nefrotic impur (cu hematurie), al unui sindrom nefritic acut (20%) cu evoluție neregresivă. Biologic, există în 1/2 din cazuri o scădere persistentă a C3.

Evoluția se face în 40% din cazuri spre o insuficiență renală terminală după mai mult de 10 ani de evoluție, celelalte cazuri fiind caracterizate prin persistența anomaliilor biologice.

Tipul cel mai rar este caracterizat prin situarea intramembranară de depozite electron-dense de natură prost cunoscută, prin scăderea constantă a complementului, printr-o posibilă asociere cu o lipodistrofie parțială, printr-o mai mare frecvență a insuficienței renale și prin recidiva sa constantă după transplant.

Eficacitatea tratamentelor prin AINS și antiagregante plachetare este discutabilă.

4

NEFRITE INTERSTIȚIALE CRONICE, INFECȚII, LITIAZĂ, INSUFICIENȚĂ RENALĂ ACUTĂ

NEFRITE INTERSTIȚIALE CRONICE

P. ZECH

Ele posedă:

- o caracteristică anatomică: predominanță a leziunilor pe țesutul interstițial, cu asocierea precoce a afectărilor tubulare;
- o caracteristică etiologică: predominanța infecțiilor urinare grave și multiplicitatea celorlalte etiologii;
- o caracteristică clinică: proteinurie de nivel ușor scăzut, înaintea complicațiilor glomerulare;
- o caracteristică evolutivă: evoluție spontană lentă și progresivă, făcând ca măsurile de prevenție a insuficienței renale să aibă o importanță specială.

FRECVENȚĂ

Ele reprezintă în medie între 15 - 20% din totalul insuficiențelor renale cronice care ajung în stadiul de dializă sau de transplant.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

În stadiul cronic, edemul și infiltrația celulară scad în importanță, în timp ce se constituie progresiv o scleroză care înglobează diferitele

elemente ale parenchimului renal și contribuie la distrucția lor. Infiltrația celulară este cu dominantă monocelulară. Ea predomină în regiunea medulară. Dacă este vorba despre o pielonefrită, ea poate fi neregulată, centrată pe un grup de calice. În caz de proces imunologic sau metabolic, infiltrația celulară este difuză. În acest mecanism etiologic sînt implicate monocite, limfocite B și T, celule T, CD4 și CD8, macrofage și polinucleare eozinofile, precum și proteine, complementul, anticorpi și complexe imune depuse în interstițiu și pe membranele bazale tubulare. În pielonefrite, fibroza are o dispoziție radiară. Ea urmează unei creșteri a matricei extracelulare interstițiale, adesea precoce. Leziunile tubulare sînt foarte importante.

Leziunile vasculare nu sînt specifice. Reducerea lumenului, datorată îngroșării pereților prin scleroză sau prin procese inflamatorii, contribuie prin ischemie la alterările histologice și funcționale ale parenchimului renal.

Leziuni glomerulare: în zonele inflamatorii sau de scleroză, distrugerea este centripetă. O leziune particulară poate surveni în formele mai puțin evolute: depozite hialine pe ansele capilare, dînd un aspect de hialinoză focală cu depozite de IgM și de C3 și corespunzînd clinic apariției unei proteinurii importante.

În fine, în cursul pielonefritelor cronice, s-au descris forme particulare, precum pielonefrita xantogranulomatoasă în care rinichiul este distrus printr-o invazie histiocitară bogată în lipide.

ETIOLOGIE

1° Cel mai adesea este vorba despre o infecție ascendentă care, din urină, se propagă în parenchimul renal, favorizată de o hiperpresiune în calea excretorie, secundară unui obstacol (litiază, sarcină) sau unei malformații: cel mai adesea un reflux vezicoureteral. Celelalte cauze infecțioase cu propagare hematogenă sînt excepționale.

2° Celelalte cauze sînt mai ales metabolice sau toxice: tulburări electrolitice cronice (hipokaliemie, hipercalcemie, ...) sau maladii de supraîncărcare (hiperuricemie, oxaloză, ...); toxice industriale (plumb, ...) sau medicamente (fenacetină, AINS, ...).

Nefrite interstițiale cronice, infecții, litiază, insuficiență renală acută

3° În fine, există o multitudine de cauze rare sau excepționale citate la p. 416 - 417.

Pielonefrita cronică prin infecție ascendentă

O pielonefrită acută, oricare ar fi mecanismul ei, poate lăsa drept sechelă o pielonefrită cronică. Totuși, în absența unui obstacol sau a unei malformații, această consecință este rară. Dacă refluxul nu este regăsit la examenele radiologice, acesta poate fi intermitent, reacțiile inflamatorii de cistită putînd să antreneze o lărgire a meatului ureteral.

Un *obstacol litiazic* antrenează o dilatare a căii excretorii. După faza dureroasă inițială, o litiază netratată poate cauza o distrucție progresivă a funcției renale. Toate patologiiile obstructive ale ureterului, congenitale sau dobîndite, pot determina o pielonefrită cronică prin factor mecanic sau infecțios.

<i>Afectare congenitală</i>	<i>Stenoză dobîndită</i>
Ureterocel	Tumoare retroperitoneală
Megaureter	Fibroză retroperitoneală primitivă
Vicii de joncțiune	sau neoplazică
	Anevrism arterial
	Sarcină
	Hematom al ureterului
	Tumoare ureterală

Fiecare dintre aceste patologii are o simptomatologie proprie. În etajul vezical și subvezical, se întîlnesc tumorile vezicale sau prostatice, maladia colului vezicii și valvele de uretră posterioară.

Reflux vezicoureteral. Lărgirea mai mult sau mai puțin importantă a orificiului ureteral antrenează, la fiecare creștere a presiunii vezicale, un reflux al urinei în cavitățile excretorii renale. Cavitățile caliceale superioare și inferioare sînt cele mai afectate.

Trei mecanisme par a fi implicate în leziunea interstițială:

- Hiperpresiunea permanentă sau ocazională antrenează un reflux intrarenal.

- Atunci când urina este septică, fenomenul de propagare intrarenală a infecției este foarte rapid. Bacteriile uropatogene, posedând adezină pe pili (cf. secțiunii „infecția urinară”), se fixează pe mucoasa căii excretorii purtătoare de receptori specifici. Propagarea infecției, posibilă în absența refluxului sau a unui obstacol, este în mare măsură favorizată de către acestea.

- În fine, refluxul în țesutul interstițial renal al urinei și al diverselor proteine, precum cele ale lui Tamm Horsfall (proteină majoritară în urina normală și secretată de epiteliul ansei Henlé) s-ar putea afla la originea unor reacții imunologice, dovedite de prezența de anticorpi circulanți și a depozitelor de complexe imune în tubi.

Infecțiile cu propagare hematogenă survin în cadrul septicemiilor. Acestea, după vindecare, pot lăsa sechele interstițiale cronice (exemplul leptospirozei).

Cauze metabolice

Hiperuricemia este o cauză de nefrită interstițială. Constatarea, la subiecți gutoși de mai mult de 10 ani, a unei degradări a funcțiilor renale și, în special, a funcției de concentrare, este frecventă. În hiperuricemiile importante se observă în țesutul interstițial medular renal cristale de acid uric sau de urat de sodiu înconjurate de o reacție inflamatorie. Totuși, tratamentul hipouricemiant sistematic a rărit considerabil frecvența acestor constatări, care se mai observă doar în cazurile acute de hiperproducție (sindrom mieloproliferativ tratat) și în anumite forme genetice (deficit total sau parțial de hipoxantină guanină fosforibozil transferază) sau în intoxicațiile din saturnism. Rolul hiperuricemiei secundare unei insuficiențe renale în agravarea acesteia este puțin probabil, la valori sub 90 mg/l (550 micromol).

Hipercalcemia asociază fenomene litiazice și interstițiale. O nefrocalcinoză se observă în hiperparatiroidie. Ea reprezintă unul dintre elementele sarcoidozei prin hipersensibilitate la vitamina D sau hiperproducție de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$; o altă leziune o constituie invadarea de către

Nefrite interstițiale cronice, infecții, litiază, insuficiență renală acută

granuloame tipice. Mielomul poate fi însoțit de hipercalcemie și de infiltrație plasmocitară.

Hipokaliemia severă și prelungită, de origine digestivă, poate antrena leziuni tubulare și interstițiale.

Oxaloza provoacă acumularea de depozite de oxalat de calciu birefringente în tubii și medulara renală. Maladie autozomală recesivă, aceasta se datorează unui deficit de alanină glioxilat aminotransferază, în cazul tipului I; de D glicerat deshidrogenază în tipul II, foarte rar. Depozitele se găsesc și în măduvă, miocard, artere, ficat. Hiperoxaluria este întotdeauna prezentă. Formele dobândite se întâlnesc în intoxicații: etilenglicol, xilitol, doze foarte mari de vitamină C sau anestezie cu metoxifluran. Ele pot fi legate de hiperabsorbția intestinală: boală Crohn, boală celiacă, rezecție întinsă a intestinului subțire, boală Wilson.

Cistinoza este o maladie autozomală recesivă care se caracterizează prin depozite de cristale birefringente în interstițiu, tubi și celulele epiteliale glomerulare. Manifestarea ei principală o constituie litiaza.

Cauze toxice

Nefropatia datorată analgeticilor este cea mai frecventă cauză de acest tip. Responsabilitatea covârșitoare a fenacetinei este probabilă, toxicitatea acesteia fiind majorată prin asocieri cu aspirina, codeina, amidopirina, cafeina. În Australia această boală este considerată a fi responsabilă de 20% din insuficiențele renale cronice, această proporție variind în funcție de țară și de consumația medie, în ordine descrescătoare: Belgia, SUA, Elveția, Suedia meridională, alte țări europene.

Toxicitatea fenacetinei se datorează acumulărilor în măduvă a principalului ei metabolit, acetaminofenul (paracetamol), care este eliminat cu prețul unei depleții celulare în glutatation. Leziunea dominantă este necroza papilară, adesea difuză. În plus, antalgicele conținând fenacetină pot fi responsabile de tumori uroteliale ale bazinetului, ureterului sau vezicii, asociate sau nu tutunului.

Toxicitatea ciclosporinei reprezintă o dificultate a acestui tratament, utilizat în transplanturi sau în anumite afecțiuni autoimune. Riscul crește odată cu doza, nefropatia fiind constantă la doze mai mari sau egale cu valoarea de 15 mg/kg/zi. Niveluri excesive sînt posibile la

doze medii (5 mg/kg/zi) datorită variabilității individuale a parametrilor farmacocinetici. Leziunile cronice sînt tubulointerstițiale - fibroză în bandă și tubi atrofici - și vasculare - arteriopatie obstructivă responsabilă de HTA.

Nefropatia cauzată de intoxicația cu plumb a devenit mai rară datorită controalelor efectuate în medicina muncii. Totuși, mai există intoxicații cronice neglijate, în industria petrolului sau prin poluarea apei din cisterne sau canalizări vechi. Elementele evocatoare ale intoxicației sînt hiperuricemia, crizele de gută și HTA. Diagnosticul se bazează pe testul de plumburie provocată cu EDTA, care are și un rol curativ.

Litiul. Gluconatul sau carbonatul de litiu sînt larg utilizate în psihozele maniacodepresive. Ele provoacă o tulburare de concentrare în 1/3 din cazuri și, pe termen lung, leziuni interstițiale cronice moderate.

Cisplatinum. Agent chimic activ în carcinoame, în special testiculare. O toxicitate renală se poate manifesta la doze superioare valorii de 100 mg/m².

Nitrozuree. Aceste medicamente utilizate în chimioterapie au o toxicitate renală dependentă de doză. Pentru streptozotocină, o doză cumulativă > 1,5 g/m², pentru metil CCNU și CCNU (lomustină) o doză > 2 g/m². BCNU (carmustina) ar avea o toxicitate mai mică.

Metotrexat. Este nefrotoxic pentru doze superioare valorii de 1 g/m². Este vorba cel mai adesea despre o afectare acută, prevenită printr-o cură de diureză alcalină.

În fine, pot fi observate nefropatii interstițiale cronice **după un episod inițial de insuficiență renală acută**. Astfel de exemple au putut fi comunicate în special după colistin sau meticilină, sau după antiinflamatorii nesteroidiene.

De asemenea, poate fi semnalată aici **nefropatia radică**, survenind pentru doze de mai mult de 2 300 rad administrate în mai puțin de 4 - 5 săptămîni. Este vorba despre fenomene întîrziate, apărînd după 6 luni - 1 an de la tratament.

Cauze diverse

Sînt mai rare și rareori prezente sub o formă izolată.

☐ **Maladii maligne**

Mielom. Insuficiența renală este prezentă în 2/3 din cazuri în cursul evoluției.

Limfom. Infiltrația limfomatoasă a rinichiului este frecventă: între 30 - 50% din cazuri în stadiul ultim, ca și în leucemiile limfoide.

Amiloidoza, deși afectează în special glomerulii, se poate găsi mai întâi izolată în depozite tubulare sau interstițiale.

□ **Nefropatia de Balcani**

Este o nefropatie interstițială observată în țările riverane Dunării, descrisă mai ales în Iugoslavia, România și Bulgaria. Ea se datorează probabil unor factori legați de mediul înconjurător. Maladia evoluează în mai puțin de 10 ani spre insuficiență renală terminală, complicându-se la 1/3 din cazuri cu tumori ale bazinetului și ureterului.

□ **Nefropatii interstițiale de origine imunologică**

Rolul fenomenelor autoimune este semnalat prin prezența anticorpilor contra membranei bazale tubulare sau structurilor celulare, ca în cazul rejetului de grefă. Depozitele sînt înconjurate de o reacție inflamatorie interstițială.

Sînt descrise depozite de complexe imune tubulo-interstițiale în lupus, crioglobulinemiile mixte și glomerulonefritele membrano-proliferative. Depozite cu o reacție interstițială puternică sînt observate în sindromul Sjögren, fiind asociate cu o infiltrație limfocitară a rinichiului, glandelor salivare și lacrimale. Infiltrate mononucleate și bogate în eozinofile, contemporane cu o insuficiență renală, se pot vedea în nefritele cu uveită anterioară (sindrom NITU).

□ **Infiltratele granulomatoase**

Se observă în sarcoidoză și maladia Wegener. Tuberculoza și lepra dau leziuni renale caracteristice.

□ **Alte afectări interstițiale**

Sînt prezente în rinichiul burete (maladia lui Cacchi și Ricci) și în maladia polichistică.

□ **În drepanocitoză**

Se pot observa necroze papilare și reacții interstițiale cu depozite tubulare de fier.

SIMPTOME ȘI DIAGNOSTIC

Paucisimptomatice, nefropatiile interstițiale sînt adeseori recunoscute într-un stadiu de insuficiență renală avansată.

Interogatoriul precizează antecedentele de episoade clinice atestate de infecție urinară, importanța acestora (cu sau fără temperatură și durere lombară), repetiția lor, survenirea lor în copilărie sau în perioada de sarcină, sau ca urmare a unui episod obstructiv. Căutarea cauzelor toxice sau metabolice necesită întrebări foarte precise, evocînd succesiv fiecare dintre posibilitățile enunțate.

Semne clinice

Examenul trebuie să cuprindă o examinare ginecologică sau a prostatei, precum și examenul micțiunii.

Proteinuria este absentă sau foarte diminuată; imunelectroforeza evidențiază o proteinurie cu greutate moleculară mică, cu beta 2 microglobulină, lizozim și alfa 1 microglobulină. Trecerea unor proteine mai voluminoase și o proteinurie $> 1 \text{ g/24 ore}$ îndreptățesc bănuirea unei afectări glomerulare asociate.

Citologia urinară arată o leucociturie cu sau fără infecție urinară.

Tensiunea arterială este variabilă. Absența hipertensiunii este evocatoare pentru nefrita interstițială. În stadiul de insuficiență renală însă, tensiunea poate să crească și să se malignizeze.

Atunci cînd este în cauză o afectare renală unilaterală, se poate avea în vedere o nefrectomie.

Semne radiologice

Ecografia arată o afectare asimetrică, rinichi mici, boselați, cu slabă diferențiere cortico-medulară, o anomalie a căii excretorii. Urografia intravenoasă confirmă afectarea papilară cu calicele cel mai adesea neregulat modificate, în „bilă”, apropiate de corticală, calcificări, anomalii ale căii excretorii (obstacol vizibil, stenoza și dilatație).

În fața acestor constatări și în funcție de context, se pot solicita 2 examene complementare:

- pentru căutarea unui obstacol, o pielografie descendentă prin puncție a cavităților dilatate;
- pentru căutarea unui reflux sau a unei anomalii vezico-uretrale, o cistografie retrogradă cu clișee pre-, per- și postmicționale.

Tehnicile combinând scintigrafia și nefrograma permit, cu o bună fiabilitate, diagnosticarea unui obstacol. Se poate evidenția și refluxul printr-o cistografie izotopică.

Tomodensitometriile sînt utile pentru diagnosticul compresiunilor și al stenozele ureterale, sau al anumitor forme particulare pseudo-tumorale ale pielonefritelor xantogranulomatoase, de exemplu. Imagistica RMN și scintigrafia cu galiu pot semnala focare infecțioase intrarenale.

Semne funcționale renale

Alterarea concentrării este precoce și constantă, putîndu-se traduce la maximum printr-un diabet insipid nefrogenic. Ea se măsoară printr-o hipoosmolaritate spontană, în condiții de hidropenie, sau după injectarea a 5 unități de vasopresină. Defectul de acidifiere se poate manifesta printr-o acidoză hipercloremică și hiperkaliemică. Pierderea renală de Na poate apărea în cursul evoluției, cu un veritabil tablou de diabet sodat, cu hipovolemie, insuficiență renală supraadăugată, hipotensiune, mai ales ortostatică. Aceste manifestări de afectare distală sînt mai frecvente decît afectarea proximală, cu sindrom de tip Fanconi.

TRATAMENT

În acest cadru etiologic, tratamentul preventiv al insuficienței renale este cel mai important:

- recunoașterea și corectarea anomaliilor urinare,
- tratament prelungit al infecției urinare,
- prescrierea limitată a medicației nefrotoxice și, în caz de utilizare, respectarea strictă a posologiei și a măsurilor de protecție nespecifice: hidratarea, sau a măsurilor mai specifice: alcalinizarea urinei, de exemplu.

Cînd insuficiența renală este constituită, tratamentul conservator, avînd în vedere progresia lentă a leziunilor, își păstrează întreaga importanță: regim hiposodat, hipoproteic, prescrierea hidratării pentru evitarea variațiilor de osmolaritate și corectarea acidozei.

Tratamentul hipertensiunii și protecția nefronilor restanți prin inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, par să aducă o protecție în ceea ce privește degradarea funcției renale și leziunile de hialinoză glomerulară pasivă.

INFECȚIA APARATULUI URINAR

P. ZECH

Infecțiile urinare joase de tip cistită sînt la fel de frecvente ca și infecțiile căilor aeriene superioare.

Infecția urinară reprezintă unul din factorii de distrucție a parenchimului renal într-un anumit număr de cazuri. Dificultatea constă deci în a aplica în mod judicios investigațiile complementare. Dedus din noțiunea de frecvență, tratamentul trebuie să fie de cel mai mic cost și de cea mai mică durată posibilă. Dimpotrivă, în anumite cazuri, pericolul unei infecții asociate unei obstrucții este de așa natură încît tratamentul trebuie să se supună urgenței și necesității de a utiliza o tehnologie specializată.

DEFINIȚIE, CONDIȚII ȘI CRITERII DE DIAGNOSTIC

Infecția urinară semnifică prezența în urină a bacteriilor patogene. Există o corelație între numărul bacteriilor și existența sau nu a simptomelor clinice, precum și o corelație cu anomaliile de citologie precum piuria. Totuși, existența bacteriuriilor semnificative fără simptome a făcut să se rețină drept criteriu unic numărătoarea germenilor, pentru afirmarea diagnosticului.

Nefrite interstițiale cronice, infecții, litiază, insuficiență renală acută

Numărătoarea germenilor

Se efectuează după o recoltare aseptică a urinei și se definește drept numărul de colonii dezvoltate pe un mediu de cultură în sămânțat plecând de la un eșantion urinar. Este deci vorba de o măsurare a concentrației bacteriilor în urină.

Aprecierea depinde de prezența sau nu a semnelor clinice și de semnele asociate.

Leucocituria

Globulele albe normale sau alterate sînt prezente grupate în grămezi și alterate, și uneori sub formă de cilindri, evocînd pielonefrita. Leucocituria este însoțită de:

- proteinurie, dacă cercetarea nu este făcută pe o urină filtrată;
- hematurie micro- sau macroscopică, traducînd importanța reacției inflamatorii.

Specificitate și sensibilitate. Cifrele obișnuite reținute pentru estimarea semnificativă a unei numărători de germeni sînt mai mari sau egale valorii de 10^5 germeni. Totuși, după un tratament insuficient, poate subzista o bacteriurie mai puțin importantă, dar care reprezintă un factor de recidivă clinică.

Urocultura

Condițiile de prelevare expun, evident, la un risc de contaminare a eșantionului urinar prin germeni saprofiți care colonizează perineul sau vaginul. În cea mai mare parte a cazurilor, infecția este datorată *E. coli*.

Germenii considerați drept saprofiți sînt:

- *Stafilococul epidermidis*;
- *Corynebacteriile*;
- *Lactobacillus*;
- *Gardnerella V.*

Depistare. Bandetele cu hîrtie chimiosensibilă pot fi utile, detectînd atît prezența polinuclearelor (activitate esterazică), cît și prezența bacteriilor (nitriți).

Cazuri particulare

1° *Infecții iatrogene*. În aceste cazuri, germenii sînt cu virulență mare și antibioretistenți, avînd rezistență constituțională sau dobîndită. Astfel, sînt implicați, spre exemplu: *Proteus Rettegeri* sau *Morganii*, *Providencia*, *Serratia*, *Moraxella*, *Acinetobacter* și, mai ales, *Pseudomonas* de toate tipurile.

2° *Urocultura negativă*, cu semne clinice de infecție urinară. Există mai multe situații clinice diferite:

a) Infecția urinară în curs de tratament: semnele de cistită dispar în 2-3 zile cu un tratament eficient, în timp ce urocultura devine negativă în mai puțin de 24 de ore, iar leucocituria poate persista 5-6 zile.

b) Un anumit număr de agenți infecțioși nu sînt puși în evidență prin uroculturile clasice:

- tuberculoza (cistită și leucociturie);
- candidozele după un tratament antibiotic și la imunodeprimați;
- infecțiile cu *Chlamydia*, dificil de pus în evidență: anticorpi serici specifici sau prelevări de celule epiteliale endouretrale.

Aceste cazuri corespund sindromului clasic cu vechea denumire de piurie fără germeni, sau cistită cu urini clare.

FRECVENTĂ

- O infecție urinară cu semne clinice se evidențiază în cursul vieții la 40 % din femei. Aceasta reprezintă motivul de consultație cel mai frecvent în nefrologie.

- Doar în cursul perioadei neonatale, infecția urinară este la fel de frecventă și la băiat; apoi preponderența feminină devine notabilă.

- Pielonefrita cronică este evidențiată în 1,85% din cazurile de verificare necroptică sistematică.

Proporția de pielonefrite printre cauzele de insuficiență renală cronică, în funcție de serii, variază între 15 - 22%. Dar infecția urinară nu este practic niciodată un factor izolat în aceste cazuri și ea se asociază cu anomalii urologice, cu litiază, cu administrare de antalgice, sau cu un diabet.

FIZIOPATOLOGIE

Cu excepția cazurilor excepționale, calea limfatică nu are importanță.

Calea hematogenă este excepțională. Localizarea bacteriilor la nivelul țesutului interstițial în cursul septicemiei, este un factor determinant al insuficienței renale acute, dar rareori afectează calea excretorie și urina. Numeroase bacterii pot fi implicate, dar mai ales *Staphylococcus aureus*, *Salmonella*, *Brucella*, *Rickettsii*.

1° Contaminarea uretrei și a vezicii. Predominanța afectării feminine se explică prin scurtimea uretrei la femeie și prin proximitatea orificiului anal. Condițiile de igienă locală, relațiile sexuale, influențează ascensiunea bacteriilor de-a lungul uretrei; aceasta poate fi de asemenea favorizată de vidul postmicțional, de malformațiile meatului sau ale uretrei, de staza vezicală: micțiunea incompletă sau, mai simplu, hidratarea insuficientă. În fine, proprietățile bacteriostatice ale urinei (aciditate, peroxidază, lizozim) sau ale uroteliului (film de anticorpi) pot fi diminuate.

2° Difuzarea ascendentă a infecției depinde de:

a) *Factori bacterieni.* Serotipurile de *E. coli* izolate din intestin sau în caz de bacteriurie asimptomatică, nu sînt diferite. Dimpotrivă, cele din pielonefrite sînt rezistente la fagocitoză și posedă o adezină care se fixează pe receptorii celulari ai epiteliului și care permite propagarea din aproape în aproape.

b) *Factori proprii ai gazdei.* Refluxul vezicoureteral prin lărgire congenitală a orificiului ureteral, malpoziție de orificiu ureteral, remaniere inflamatorie sau paraliză a mușchiului neted vezical prin toxine bacteriene, antrenează difuzia retrogradă a urinei vezicale infectate. Prezența unui corp străin intravezical, a unei sonde uretrovezicale, sînt, în mod evident, cauze favorizante.

Deficitele imunitare au fost evocate: absența anticorpilor anti-O și, mai ales, anti-K, deficit de imunitate celulară.

Un anumit număr de factori capabili de a modifica rezistența locală la infecții sînt încă insuficient cunoscuți: sarcina, diabetul, administrarea de analgice și hipokaliemia sînt frecvent citate.

TIPURI CLINICE ȘI EVOLUȚIE

Bacteriuria asimptomatică

În absența simptomelor, infecția urinară merită oare să fie tratată? Riscul evolutiv pe termen lung (10 - 20 de ani) este minim, dar acești subiecți păstrează o bacteriurie remanentă de două ori mai frecvent, au mai multe infecții urinare simptomatice și anomalii radiologice. Acest risc justifică recomandarea unor examene cu scopul de a determina originea bacteriilor: prelevări urinare etajate, cercetarea anticorpilor la suprafața bacteriilor urinare, traducînd originea renală sau prostatică a infecției, defect de concentrare a urinei, etc.

În absența contextului malformativ, bacteriuria nu pare să determine un risc evolutiv.

*Cazuri în care este oportun tratamentul unei bacteriurii
asimptomatice*

Sarcină (risc dovedit de pielonefrită între 25 - 35%)
Malformație, reflux
Anomalii ale căii excretorii
Corp străin al arborelui urinar (litiază)
Maladie generală (diabet)

Sindromul de infecție urinară joasă

În absența temperaturii sau a durerii lombare evidente, infecția este calificată drept joasă. Această distincție, clinic schematică, rămîne valabilă.

Cistita. Inflamația vezicală se manifestă printr-o durere retro-pubiană care crește la distensia vezicală și care determină un reflex micțional la o umplere foarte mică (polakiurie). Micțiunea este ea însăși foarte dureroasă. Urinele sînt bogate în bacterii și în puroi. Ele sînt hematurice, iar proteinuria este frecventă. Dacă aceasta este prezentă, dispariția ei trebuie verificată după vindecarea infecției și a leucocituriei.

Uretrita este clinic dificil de distins și este foarte rar prezentă izolat, cu excepția cazului de infecție specifică cu *Chlamydia*.

La bărbat, infecția „joasă” este mai spectaculoasă și este însoțită de semne generale, căci prostatita este frecventă.

Prostatita. Există semne de disurie, sau o retenție acută, asociată cu o temperatură de 38° - 40° C. Tușeul rectal este foarte dureros. Complicațiile sînt posibile: abces, orhiepididimită, septicemie. Evoluția spre o prostatită cronică este posibilă, în caz de tratament insuficient.

Sindromul de infecție urinară înaltă: pielonefrita acută

Caracterizată printr-o creștere rapidă a temperaturii la 40° sau mai mult, pielonefrita acută este însoțită de frisoane, stare de indispoziție generală și, uneori, de semne de șoc. Ea urmează, în mod tipic, unei faze de 24 - 48 de ore de infecție joasă. Tratamentul antibiotic precoce permite evitarea difuziei la parenchim și a complicațiilor generale. Bacteriemia este frecventă, dovedită prin hemoculturi, iar durerile lombare, spontane sau provocate la palpare, sînt însoțite de o ușoară apărare musculară.

Ecografia arată un edem al parenchimului și, uneori, un focar cu localizare precizabilă prin tomodensitometrie. UIV, utilă în mod excepțional, evidențiază o atonie a căilor excretorii. Toate aceste semne dispar după tratament.

Forme clinice

a) *Septicemie de origine urinară.* Complicație posibilă în caz de obstacol pe căile excretorii (= pielonefrită pe obstacol), este în acest caz gravissimă, necesitînd un drenaj al cavităților, fără de care antibioterapia este puțin eficientă.

Riscul vital există, prin șoc și prin metastaze septice

b) *Necroza papilară.* Apare pe un rinichi fragilizat de diabet, de intoxicația cu analgice sau de drepanocitoză. Papila necrozată reprezintă un corp străin în calea urinară, eventual obstructiv, într-un context de tablou clinic dureros și septic supraacut. Sechelele sînt constante.

c) *Pielonefrita gravidică.* Este favorizată de atonia fiziologică a căilor excretorii, de origine hormonală, apoi mecanică. Există un risc

fetal: greutate mică, prematuritate, și un risc matern: HTA, toxemie, anemie de sarcină.

d) *Infecția urinară a drenajelor cronice*. O sondă lăsată pe loc mai mult timp antrenează întotdeauna o infecție urinară.

EVOLUȚIE

Infecții urinare joase

După tratament, vindecarea lor constituie regula. Totuși, o recidivă este posibilă. Reinfecțiile frecvente caracterizează formele recidivante.

Infecții urinare înalte

Medulara renală se apără prost contra infecției și riscul este reprezentat de evoluția spre pielonefrită cronică, cu sechele radiologice și funcționale (cf. nefrita interstițială prin pielonefrită).

Factorii de gravitate trebuie să fie depistați.

Factori de gravitate imediată

Obstacol pe calea excretorie: litiază, reflux vezicoureteral

Factori legați de teren:

diabet

intoxicație cu antalgice

vîrstă: sugar (diagnostic tardiv)

bătrîn (formă torpidă)

insuficiență renală

sarcină (constrîngerii terapeutice)

Factori legați de germeni:

rezistență constituțională sau dobîndită (infecție iatrogenă)

Factori de gravitate: risc de pielonefrită cronică

Depistarea obligatorie a malformațiilor:

- la copil (reflux vezicoureteral frecvent)
- după pielonefrită gravidică
- după pielonefrită acută
- în infecțiile urinare recidivante.

Depistarea unui obstacol constituțional:

- hidronefroză
- megaureter
- ureterocel
- reflux vezicoureteral
- maladia colului vezical
- valve de uretră posterioară
- stenoză de meat uretral

Depistarea unui obstacol dobândit:

- stenoza unei tije caliceale sau a ureterului, prin tumoare a căii excretorii, tuberculoză, compresiune
- litiază
- vezică mică, sau tulburare de motilitate vezicală
- hipertrofie prostatică
- stenoză uretrală
- bilharzioză, *Chlamydia*.

TRATAMENT

Mijloace terapeutice

Lista de mai jos enumeră clasele de medicamente cele mai prescrise în Franța. Se alege de preferință antiinfecțioasele cu eliminare și concentrare urinară puternică. Difuzia intraparenchimatoasă la nivelul rinichiului și al prostatei, în funcție de caz, trebuie luată în considerație:

- *Chinolone*
- *Nitrofuran*
- *Trimetoprim*
- *Asocierea: trimetoprim + sulfamidă*
- *Cefalosporine*
- *Peniciline*
- *Aminoglicozide*.

Scheme terapeutice

a) *Bacteriuria asimptomatică*: dacă a fost hotărât un tratament, acesta trebuie să fie similar cu cel al infecției urinare joase, simple sau recidivante.

b) *Cistita*: se poate utiliza, de exemplu, *Bactrim forte*, 2 - 3 cp./zi, 3 - 5 zile; *Clamoxyl 500*, 3 - 4 cp./zi, 3 - 5 zile, sau un tratament „în doză unică” cu *Urodil* (Fosfomicină), 1 plic de 3 g într-o singură priză.

De fapt, toate antiinfecțioasele active pe cale orală pot fi utilizate, după o schemă analoagă.

Deși este preferabil ca germenul să fie identificat înainte de începerea tratamentului, printr-o urocultură, această investigație nu este indispensabilă decât în caz de recidivă, de reșută, sau de semne de difuzare înaltă.

Este mai util să se asigure caracterul steril al urinei, câteva zile după oprirea tratamentului.

c) *Cistita recidivantă*. Reșutele evoluează adeseori în perioade. Dacă infecțiile nu sînt foarte frecvente (la 4 - 6 luni, de exemplu), pacientul poate fi învățat să-și administreze singur tratamentul: 3 zile un antiinfecțios și o urocultură de control, mai ales în perioadele cu risc: relații sexuale, igienă precară ...

Dacă recidivele sînt foarte frecvente, se poate institui un tratament continuu preventiv pe o perioadă de 3 - 6 luni, sau mai mult, de exemplu cu 1 cp. dintr-un antiinfecțios seara, în fiecare zi. În acest caz, trebuie insistat de asemenea asupra regulilor de igienă ale zonei perineale și asupra unei hidratări abundente.

d) *Pielonefrita acută*: în acest caz, identificarea germenului reprezintă un preambul foarte util, care în mod evident nu trebuie să întîrzie debutul tratamentului. În acest context, numărătoarea germenilor are importanță redusă, iar, din contră, antibiograma, permite în unele cazuri o adaptare a tratamentului inițial. Urocultura, eventual hemo-cultura, antibiograma, sînt indispensabile.

Se utilizează fie o cefalosporină cu spectru larg, fie un aminoglicozid, dacă funcția renală normală este sigură, fie o asociere. La debut,

Nefrite interstițiale cronice, infecții, litiază, insuficiență renală acută

administrarea se face pe cale parenterală, cu un control bacteriologic al urinei, la 2 - 3 zile după debut, apoi se continuă administrarea per os după 5 - 7 zile, dacă evoluția este normală: defervescentă, sterilizarea uroculturilor. Dacă există factori de risc sau de gravitate, se preferă o biterapie administrată de la început, cu controale bacteriologice în a 2-a și a 5-a zi.

În caz de obstacol, urgența terapeutică este dublă, infecțioasă și urologică: nefrostomia este cel mai frecvent necesară.

Cazuri particulare

Prostatita. Tratamentul este dificil. În timpul perioadei febrile se utilizează o chinolonă sau o cefalosporină de a 3-a generație, apoi trebuie ales un antiinfecțios cu penetrare prostatică bună: trimetoprim, furandantină, cicline, administrat pe parcursul a 1 - 3 luni, pentru a evita cronicizarea. Acest tratament trebuie să fie eficient, adaptat datelor bacteriologice, avându-se în vedere complicațiile: orhiepididimită, abces prostatic.

Uretrita gonococică. Tratamentul se face cu Penicilină, Ampicilină, Amoxicilină, sau o injecție unică de 2 - 4 g de Trobicină (Spectinomycină).

Uretrita cu Chlamydia. Tratamentul se face cu cicline: Vibramicină (Doxiciclină) 2 cp./zi, sau cu Eritromicină, 1 pliculeț de 1 g de 2 ori /zi, 2 - 3 săptămîni.

Uretrita cu Trichomonas: Flagyl (metronidazol), 2 g în priză unică. Tratamentul partenerului este indispensabil.

Infecții cu Candida. Adeseori observată la imunodeprimați, sau la purtătorii de sondă; dezinfecție cu Amfotericină B a vezicii, prin lavaj vezical, sau Ancotil (Flucytozină) 2 - 3 cp. de 3 - 4 ori/zi.

LITIAZA

M. LABEEUW

Litiaza urinară trebuie considerată drept o boală cu determinism plurifactorial, cu expresie clinică intermitentă (calculul), evoluind cu pusee pe parcursul mai multor zeci de ani. Formarea cristalului, primul stadiu al litiazei, este favorizată de un dezechilibru între concentrațiile urinare ale substanțelor capabile de a cristaliza și cele ale inhibitorilor. Determinismul acestor anomalii este cercetat prin bilanțul etiologic, iar tratamentul preventiv încearcă să-l modifice.

Modurile de debut sînt trecute în revistă în Tabelul I-21. Dovada litiazei este obișnuit adusă de radiografia abdominală pe gol (litiaza opacă) și/sau de ecografie și scanner. Uneori este nevoie de UIV, de o opacifiere anterogradă (puncția unui bazinet), rareori retrogradă sau de o ureteroscopie. Evaluarea consecințelor litiazei implică evaluarea debitului urinar, a unei eventuale infecții urinare sau dilatare a căilor excretorii și evaluarea funcției renale unilaterale în caz de obstrucție. Agresivitatea terapeutică depinde de morbiditate (episoade dureroase și/sau infecțioase, gesturi chirurgicale, consecințe morfologice sau funcționale) și de activitatea bolii (număr de calculi *formați* pe an).

Cercetarea etiologică începe prin analiza calculului, căci anumite tipuri (Tabel I-22) au preferențial anumite cauze. O orientare poate fi dată de opacitatea calculului: opac (oxalat, fosfat de Ca), puțin opac (cistină, fosfat amoniaco-magnezian), radiotransparent (acid uric, medicamente). Acesta este urmat de căutarea unei infecții urinare, sau a unei staze urinare și de bilanțul metabolic.

Bilanțul metabolic se efectuează fără modificări de alimentație, fără tratament, în absența obstrucției sau a deshidratării și, dacă este negativ, se repetă peste 2 - 3 luni. El cuprinde, în forma minimă: pe urina din 24 de ore: măsurarea volumului, 2 dozări de Ca, acid uric, creatinină și o dozare de Na și uree; în sînge: 2 măsurări ale calcemiei, fosforemiei și o dozare de creatinină și acid uric; o măsurătoare de pH din urina proaspătă. Un bilanț mai concret ar include și măsurarea bicarbonatemiei, a fosforului sangvin și urinar, a oxaluriei, a magneziuriei și a citraturiei. Tabelele I-1 și I-3 rezumă valorile normale sau dezirabile. Interogatoriul dietetic evaluează hidratarea (volum, natură, repartiție), aportul calcic

Nefrite interstițiale cronice, infecții, litiază, insuficiență renală acută

(produse lactate și anumite ape), sodat și proteic (cu ajutorul excreției de uree și de Na).

TABELUL I-21. *Moduri de debut ale litiazei*

Durere

Colică nefretică

Echivalențe sau semne asociate

Hematurie

Macroscopică

Microscopică, de tip neglomerular

Infecție

Urinară

Parenchimatoasă: pielonefrită, pionefroză

Septicemie

Obstrucție

Unilaterală, cu sau fără durere

Bilaterală, sau pe rinichi unic: anurie

Insuficiență renală

Cronică sau acută

Examen sistematic

ASP sau ecografie

TABELUL I-22. *Compoziția calculilor urinari*

Calcici (70%)

Oxalat de Ca preponderent 33%

Fosfat de Ca preponderent 5%

Mixt: Oxalat + Fosfat 32%

Necalcici (30%)

Fosfat amoniaco-magnezian 15%

Acid uric 10%

Cistină

Rari: Urați, Proteine, Xantină

Medicamente

LITIAZA CALCICĂ

Debutază spre al 3-lea deceniu de viață și afectează preferențial bărbații. Anomaliile urinare particulare acestui tip sînt menționate în Tabelul II-23. Doar unele dintre acestea sînt discutate pe larg în cele ce urmează.

Hipercalciuriile

Cel mai frecvent, hipercalciuriile se clasifică în funcție de etiologia lor.

- *Hipercalciuria de origine alimentară*: normocalcemică, ea este datorată unui exces de aport de Ca (alimentar sau medicamentos), de proteine sau de Na, sau unei reduceri a aportului de oxalați.

- *Hipercalciuria idiopatică*: normocalcemică. Se poate încerca identificarea mecanismului său predominant (hiperabsorbție intestinală primitivă sau secundară unei pierderi renale de P, pierderi renale de Ca, resorbții osoase neparatiroidiene) printr-un test de încărcare calcică, dar există forme dificil de clasat. În practică, este un diagnostic de excludere.

- *Hiperparatiroidismul primar* afectează bărbatul, mai mult decît femeia. Mai frecventă este litiaza cu fosfat de Ca. Calcemia și parathormonul nu sînt adeseori decît moderat crescute, iar fosforemia nu este scăzută decît în 50% din cazuri. Diagnosticul necesită eventual examene specializate (AMPc nefrogenic, biopsie osoasă, osteocalcină, explorare funcțională renală). Tehnicile de localizare a paratiroidei în cauză (adenom unic în 80% din cazuri) nu au nici un aport pentru diagnosticul pozitiv.

Hiperuricuria

Factor de risc al litiazei calcice, prin nucleere heterogenă pe un cristal de urat de Na, sau prin scăderea activității inhibitorii, hiperuricuria se întâlnește mai ales la bărbatul peste 50 de ani, componenta ei alimentară (aport de purine prin cărnuri) fiind considerată predominantă.

Hiperoxaluria

Este o anomalie, rareori majoră (anomalie enzimatică de origine genetică recesiv autozomală), cel mai frecvent moderată (în jur de 0,4 -

Nefrite interstițiale cronice, infecții, litiază, insuficiență renală acută

0,5 mmol/zi), prin exces de aport sau de absorbție intestinală, ca în restricțiile excesive de aport calcic sau în anumite maladii cu malabsorbție a grăsimilor, ileită, by-pass jejuno-ileal, rezecție ileală: malabsorbția sărurilor biliare crește permeabilitatea colică la oxalat. În fine, există forme rare prin deficit de vitamină B 6.

Anomaliile mai rare

Hipocitraturia este rară în forma sa pură, dar poate fi asociată cu alți factori de risc. pH-ul urinar alcalin favorizează mai ales precipitarea fosfaților de Ca. Hipomagneziuria este rară în forma sa absolută, dar mult mai frecvent manifestată printr-un raport $Mg/Ca < 0,5$ (mmol). Un deficit de substanțe care inhibă cristalizarea poate exista la 20% din litiazici.

TABELUL I-23. Frecvența anomaliilor metabolice

40 - 50%	<i>Hipercalciurie</i>	Alimentar (+ Sd lapte și alcaline) Idiopatic (40%) Hiperparatiroidism primar (7%) Alte hipercalciurii
30 - 60%	<i>Debit urinar insuficient</i>	
15 - 25%	<i>Hiperuricurie</i>	Alimentară Hiperproducție de acid uric Pierdere renală de acid uric
4%	<i>Hiperoxalurie</i>	Alimentară Hiperabsorbție intestinală Hiperproducție

TRATAMENT

Tratamentul durerii, al infecției, tratamentul chirurgical al calculilor, se impun în toate cazurile complicate. Prevenirea recidivelor se impune în toate cazurile, deoarece recidivele fără tratament sînt frecvente: 40 - 50% din pacienți, după 5 ani de evoluție. În caz de

hiperparatiroidie, activitatea litiazei încetează după chirurgie în 95% din cazuri. Tratamentul medical preventiv se bazează pe corectarea anomaliilor compoziției urinare. El este condus sub supravegherea biologică a anomaliilor tratate și radiologică a activității litiazei (ASP, ecografie).

Mijloace igienodietetice

Utilizate în monoterapie în litiazele de debut sau ca tratament adjuvant în toate cazurile, ele cuprind corectarea anomaliilor alimentare și hidratare: cantitate de 2 l minimum, bine repartizată de-a lungul zilei, cu o apă ușor mineralizată. O restricție calică excesivă (< 600 mg) comportă un risc de deficit calic sau de agravare a unei hiperoxalurii.

Medicamente

- *Tiazidele* sînt utilizate (eventual asociate cu un economizator de K și evitînd aportul excesiv de Na) cu o eficacitate de 60 - 80% în hipercalciuria rezistentă la restricția alimentară (Ca urinar < 2 mmol/l) și uneori în litiaza renală recidivantă fără hipercalciurie.

- *Allopurinolul* este indicat în mod special în hiperuricemia rezistentă la regim (eficacitate aproape de 100%), în doză de 200 - 300 mg, pentru menținerea acidului uric urinar < 1 mmol/l.

- *Fosforul* este utilizat aproape exclusiv în litiaza cu oxalat, cu hipercalciurie și hipofosforemie, cu o eficacitate variabilă, în doză de 0,5 - 1 g/zi.

- *Celelalte medicamente*: citrat de K (40 - 60 mEq/zi); Mg (300 - 600 mg/zi); medicamente cu eficacitate îndoielnică: succinimidă, vitamina B6.

ALTE LITIAZE

Litiaza urică

Litiază transparentă, afectînd mai ales bărbatul după 40 de ani, ea este favorizată de către hiperuricemie și pH-ul urinar acid (< 6). Tratamentul său preventiv se bazează pe alcalinizare (pH > 7) prin ape

bicarbonatate, bicarbonat de Na, siropul THAM (*Alcafor*) și citratul de K. Eficacitatea acestuia este excelentă, iar efectele secundare sînt limitate. Uneori, un calcul format se poate dizolva la un pH > 8 (eventual prin perfuzii *in situ* de alcalinizante) și prin utilizare de uricăză (*Uricozyme*).

Litiază de fosfat amoniacomagnezian

Mai frecventă la femeie, ea este favorizată de pH-ul alcalin și de creșterea concentrațiilor urinare de P, Mg și NH₄ (produs prin descompunerea ureei de către ureaza bacteriană). Aceasta explică rolul major al infecției cu germeni producători de urează (*Proteus*, *Providencia*, *Enterobacter*). Ea determină frecvent apariția de calculi coraliformi. Prevenirea recidivelor este dificilă și se bazează pe eradicarea germenilor printr-o antibioterapie adaptată, pe ablația totală a calculului, pe acidifierea urinei prin NH₄Cl pentru menținerea pH-ului < 7 (rareori obținută în absența dezinfecției) și eventual pe inhibitorii de urează.

Litiază cistică

Se datorează unei cistinurii patologice (> 200 mmol/ 24 h) de origine genetică recesiv autozomală și este favorizată de un pH urinar < 7. Litiază debutează în copilărie sau la adultul tînr, este moderat radioopacă și foarte activă, evoluînd frecvent spre insuficiență renală. Diagnosticul se face pe baza antecedentelor familiale, pe analiza calculului, pe prezența cristalelor de cistină în urină, pe reacția Brandt și pe dozarea cistinei urinare. Tratamentul asociază hiperhidratarea (3 - 4 l/zi) și alcalinizarea la pH > 8. Tratamentele complementare sînt uneori necesare (Trolovol și Acadione).

NEFROPATII MEDICAMENTOASE

M. LAVILLE

NEFROPATII CRONICE

Aceste afecțiuni sînt tratate în funcție de tipul de leziune în capitolele nefrite interstițiale cronice și glomerulonefrite.

INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ

Douăzeci la sută din insuficiențele renale acute sînt datorate medicamentelor.

Această cifră subliniază importanța crescută a efectelor secundare renale ale medicamentelor, al căror spectru s-a lărgit în ultimii ani, odată cu apariția insuficiențelor renale acute „hemodinamice”, legate de efectul noilor produse asupra factorilor de reglare a perfuziei renale. Aceste afectări renale pot fi diferențiate în funcție de caracterul acut sau cronic al alterărilor funcționale și în funcție de mecanismul lor fiziopatologic.

Etiologii

Cauzele medicamentoase reprezintă 20% din totalitatea IRA, dar această cifră nu ține cont de rolul posibil al medicamentelor în anumite circumstanțe complexe în care alți factori sînt pe primul plan (sepsis, postoperator, ...). Această proporție este relativ stabilă de aproximativ un deceniu, dar trebuie ținut cont de faptul că cea mai mare parte a datelor provine din servicii spitalicești iar un număr important de alterări moderate și reversibile spontan ale funcției renale nu sînt recenzate în aceste statistici.

Factori favorizanți

Rinichiul este un organ expus în mod particular la efectele toxice potențiale ale medicamentelor, căci:

- pentru un organ care reprezintă 0,4% din greutatea corpului, debitul sangvin renal este de 25% din debitul cardiac: rinichiul „primește” deci cantități crescute de medicamente;

- acest debit sangvin este menținut constant, în ciuda variațiilor presiunii arteriale, prin „autoreglarea renală”, care implică secreția locală de mediatori vasoactivi;

- substanțele filtrate suferă o creștere a concentrației lor de-a lungul întregului nefron, datorită reabsorbției apei;

- substanțele secretate nu pot fi secretate decât în sensul unui gradient de concentrație între celulă și urina tubulară, ceea ce presupune o concentrație intracelulară crescută;

- concentrațiile crescute ale medicamentelor la care sînt expuse celulele tubulare pot determina efecte toxice directe sau apariția locală de metaboliți medicamentoși, ei înșiși toxici, sau imunogeni.

Toți factorii susceptibili de a crește concentrațiile intrarenale de substanțe toxice pot avea un rol favorizant asupra apariției unei IRA medicamentoase: defect de eliminare (IRC preexistentă, chiar latentă, a diabeticului și a bătrînului), hiperconcentrare urinară (deshidratare, hipovolemie efectivă, reducerea fluxului sangvin renal) și asocierile de medicamente nefrotoxice.

Medicamentele responsabile (cf. Tabelul I-27, p. 130).

Antibioticele sînt pe primul loc, cu 6% din totalul IRA, urmate de produsele de contrast iodate (2%) și de diverse alte medicamente, printre care glafenin și diuretice cu o proporție de 9,6% din IRA. În cadrul antibioticelor, aminoglicozidele sînt pe primul plan, cu administrarea, în 90% din cazuri, a unor doze considerate retrospectiv drept excesive în raport cu funcția renală.

Fiziopatologie

☐ **Perturbările hemodinamice**

IRA funcționale sau „prerenale” (14% din cazuri) sînt secundare unei deshidratări induse de un tratament diuretic, sau de o tulburare de

concentrare, ea însăși de origine medicamentoasă. Ele sînt rapid reversibile, la oprirea tratamentului și la rehidratare, dar constituie ele însele un teren privilegiat pentru complicațiile renale mai severe, într-un context de polipragmazie (cf. factori favorizanți).

Pericolele asocierilor diuretice - AINS și diuretice - inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) trebuie evidențiate. Primele suprimă producția intrarenală de prostaglandine vasodilatatorii, ceea ce antrenează prăbușirea perfuziei renale. Celelalte suprimă producția locală de renină și deci de angiotensină II, ceea ce antrenează o cădere brutală a filtrării glomerulare și, uneori, o oligoanurie.

☐ Nefrotoxicitatea directă

Nefrotoxicitatea directă este cel mai adesea implicată într-o proporție de 56% din IRA secundare unei necroze tubulare acute. Mecanismele nefrotoxicității presupun o acumulare renală a medicamentului la concentrații mult superioare concentrațiilor sangvine. Leziunile afectează mai ales tubul proximal (cefaloridină, polipeptide, amfotericină B, aminoglicozide, cisplatin). Produsele de contrast iodate hipertone determină o scurtă vasodilatație, urmată de o intensă vasoconstricție renală, concomitent cu efecte toxice tubulare. Ciclosporina are o nefrotoxicitate acută tubulară, iar tratamentele prelungite pot determina leziuni arteriolare ireversibile.

Alături de aceste medicamente, toate susceptibile de a determina o IRA, trebuie menționate tetraciclinele, a căror toxicitate distală se traduce printr-un diabet insipid. Administrarea de tetracicline perimate poate fi responsabilă de un sindrom Fanconi reversibil. În afară de aceasta, acești derivați au efect antianabolic, responsabil la insuficientul renal de creșteri ale ureei sangvine, neproportional cu nivelul creatininei.

Anumite beta-lactamine (carbenicilina, ticarcilina) modifică funcțiile tubului distal, determinînd o alcaloză hipokaliemică).

☐ Nefropatii imunoalergice

Frecvența acestora în cadrul IRA medicamentoase este de 10 - 15%.

Leziunile sînt datorate fenomenelor de hipersensibilitate întîrziată localizate în interstițiul renal și constau într-un infiltrat mononuclear

Nefrite interstițiale cronice, infecții, litiază, insuficiență renală acută

(nespecific) conținând uneori eozinofile (numai într-un stadiu precoce, dar foarte evocator), asociat cu granuloame epitelioidale și cu o necroză tubulară mai mult sau mai puțin întinsă. Apariția acestor leziuni presupune un contact anterior (> 15 zile) cu medicamentul sau cu o substanță înrudită. IRA poate apărea într-un interval de 2 - 45 de zile după începutul tratamentului, adesea din momentul primei prize. Nu există deci o relație doză-efect, dar riscul de recidivă este mare. Sensibilizarea poate fi datorată medicamentului sau unui metabolit, a căror responsabilitate poate fi rareori confirmată prin teste *in vitro*: anticorpi antimedicament (de exemplu la glafenină, la rifampicină, ...), migrarea macrofagelor, degranularea bazofililor. Numeroase medicamente au fost incriminate, dar principalele sînt: ampicilina, rifampicina, fenindiona și glafenina.

☐ Antiinflamatoarele nesteroidiene

AINS pot fi responsabile de tablouri particulare care asociază o IRA și un sindrom nefrotic. IRA este datorată leziunilor de necroză tubulară fără specificitate, iar sindromul nefrotic, leziunilor glomerulare minime, de asemenea nespecifice. Diferite medicamente au fost incriminate, în special fenoprofenul.

☐ Alte mecanisme: obstrucție tubulară ...

Precipitarea intratubulară a medicamentelor administrate în doze mari poate determina o IRA. Este cazul glafeninei (ingerată în doză toxică), a metotrexatului, a sulfamidelor (în trecut), a metoxifluranului. În mod excepțional, administrarea prelungită a anumitor derivați puțin solubili, precum triamterenul și piridoxilatul, poate determina formarea calculilor medicamentoși.

Diagnostic

☐ Al etiologiei medicamentoase

Manifestările clinice sînt extrem de diverse și merg de la o insuficiență renală acută anurică, pînă la o simplă tulburare de concentrație,

sau o proteinurie izolată. O oligurie este prezentă în 44% din cazurile de IRA. Modurile de prezentare cele mai frecvente sînt:

1° O IRA a cărei anchetă etiologică va permite asocierea secundară cu o priză medicamentoasă;

2° O creștere moderată a azotemiei, depistată printr-o supra-veghere sistematică în timpul administrării de medicamente potențial nefrotoxice la un subiect cu funcție renală normală și, în special, la un insuficient renal cunoscut.

În practică, orice agravare neașteptată a unei insuficiențe renale cronice impune cercetarea în primul rînd a unei cauze medicamentoase.

□ Al mecanismului lezional

Natura medicamentului incriminat constituie ea însăși orientarea fiziopatologică principală. Totuși, atunci cînd mai multe medicamente sînt simultan suspectate, anumite elemente pot fi extrase din anamneză și din examenele paraclinice simple. Fără a reveni asupra diagnosticului general de IRA, abordat în capitolul corespunzător, este important de a preciza:

- schema de administrare și intervalul între tratament și IRA;
- existența manifestărilor generale asociate (febră, artralгии, eritem);
- anomaliile precoce ale sedimentului urinar;
- anomaliile eventuale ale formulei leucocitare (eozinofilie, ...), ale enzimelor hepatice, ale proteinelor (IgE, complement).

INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ

B. CORONEL, A. MERCATELLO

DEFINIȚIE

Insuficiența renală acută (IRA) reprezintă *incapacitatea brusc survenită a rinichilor de a asigura funcțiile lor*, stabile pînă în momentul respectiv. Insuficiența renală acută este în mod obișnuit afirmată printr-o *creatininemie superioară valorii de 150 micromol/l, sau prin creșterea valorii creatininemiei cu mai mult de 1/3 din valoarea precedentă, în caz de nefropatie*. Deși etiologiile IRA sînt foarte variate (Tabelul I-24), tabloul clinic al insuficienței renale acute este destul de uniform.

FIZIOPATOLOGIA INSUFICIENȚEI RENALE ACUTE

Sînt descrise 3 mari mecanisme fiziopatologice, dar consecințele IRA rezultă dintr-un același proces.

Mecanisme fiziopatologice ale insuficiențelor renale acute

Insuficiențele renale acute **prerenale** sau **funcționale** sînt legate fie de o *scădere a fluxului sangvin renal* prin diminuarea volemiei, cazul *rinichiului ischemic*, fie de un *dezechilibru al reglării filtrării glomerulare* între factorii vasoconstrictori (angiotensina II, tromboxanul A₂, endotelina, ADH și catecolaminele) și factorii vasodilatatori (factor atrial natriuretic, prostaglandine, catecolamine), cazul *rinichiului instabil* (Tabelul I-24) survine în cursul unor circumstanțe patologice precum stenoza arterei renale, insuficiența cardiacă sau hepatică. În ambele cazuri, nu există o *leziune anatomică*. Recuperarea funcției renale este rapidă și completă, prin tratament etiologic.

Insuficiențele renale acute „renale” **organice** reprezintă consecința *leziunilor anatomice* ale uneia dintre diferitele structuri participînd la funcțiile renale: vase, glomeruli, interstițiu și tubuli. Obstrucția acută sau disecția *vaselor extrarenale* sau tromboza de origine endotelială a

arteriolelor intrarenale antrenează o ischemie, sau chiar o necroză glomerulară (Tabelul I-24). În cel mai rău caz, se poate ajunge la o **necroză corticală ireversibilă**.

Structura și hemodinamica *intraglomerulară* sînt modificate prin depozite sau proliferări celulare, cel mai adesea de origine imunologică, generînd astfel o scădere a filtrării glomerulare (Tabelul I-24).

Interstițiul reprezintă sediul unui edem sau al unei infiltrații de celule normale sau neoplazice (Tabelul I-24). O afectare tubulară este frecvent asociată în astfel de cazuri.

TABELUL I-24. Clasificarea fiziopatologică a principalelor etiologii de IRA

Mecanism	Etiologii
IRA prerenală	
Rinichi ischemic	<i>Hipovolemie</i> Pierderi digestive, urinare sau cutanate, hemoragii, al 3-lea sector, hipoalbuminemie
Rinichi instabil	<i>Scădere a debitului cardiac (insuficiență cardiacă)</i> Cardiomiopatie, valvulopatie, tulburări de ritm cardiac, tamponadă, embolie pulmonară, ventilație artificială
	<i>Vasodilatație periferică</i> Șoc septic, șoc anafilactic
	<i>Vasoconstricție renală</i> Infecție, sindrom hepatorenal, AINS.
Imunoterapie	Interleukină-2
IRA renală	
Vase extrarenale	Tromboză, embolie, disecție, traumatism.
Vase intrarenale	Vascularite: maladia Wegener, maladia Takayasu, PAN, sclerodermie, microangiopatie trombotică, nefroangioscleroză.
Glomerul	Glomerulonefrită acută endocapilară poststreptococică, glomerulonefrită malignă extracapilară.

Interstițiu	Infecție hematogenă sau ascendentă, neoplazie, toxicitate medicamentoasă imunoalergică, hipercalcemie, hiperuricemie.
Tubuli	Toxice, medicamente, hemoliză, mioliză, infecție, șoc.
IRA postrenală	
Intrinsecă	Litiază, neoplazie locoregională, adenopatie.
Extrinsecă	Tuberculoză, endometrioză, sifilis, fibroză retroperitoneală, anevrisme aortice, traumatism operatoriu sau obstetrical.

Leziunile *epiteliului tubular* sînt de origine toxică sau ischemică (Tabelul I-24). Ele pot cauza:

1° o *obstrucție tubulară* prin resturile de celule tubulare, cu creșterea presiunii hidrostatice a polului urinar glomerular,

2° o *vasoconstricție a arteriolei aferente* prin intermediul modificărilor retrocontrolului tubuloglomerular și

3° o *retrodifuziune a ultrafiltratului spre interstițiu* prin membrana bazală lezată a epiteliului tubular.

Insuficiențele renale acute *postrenale* sau *obstructive* sînt secundare unui obstacol bilateral sau unilateral pe rinichi funcțional unic, avînd sediul la nivelul căilor urinare înalte: cavități pielocaliceale și uretere (Tabelul I-24).

Consecințele insuficiențelor renale acute

IRA, prin scăderea funcției de epurare, determină **acumularea** în organism de substanțe care devin toxice, în acest context:

1° *apa și Na*: HTA și edem pulmonar sau cerebral,

2° *K și acizi nevolatili*: hiperkaliemie și acidoză metabolică,

3° *tulburări ale funcției plachetare*: hemoragii, mai ales digestive superioare,

4° *uree*: tulburări neurologice, de tipul confuziei sau comei,

5° *denutriție*: imunodepresie cu sensibilitate la infecții.

DIAGNOSTIC ȘI CONDUIȚĂ

Diferitele etape de diagnostic și tratament constau în *afirmarea* IRA, *aprecierea consecințelor sale*, realizarea unui *bilanț etiologic* și efectuarea unui *tratament de supleere și etiologic*. Aceste diferite acțiuni sînt simultane și nu trebuie să împiedice o hemodializă în urgență.

Afirmarea IRA

Nici un semn clinic nu este specific IRA, iar tabloul clinic este dominat de cauza IRA (Tabelul I-24).

Creșterea ureei sangvine și a creatininemiei semnifică o insuficiență renală. În funcție de debitul urinar, IRA este denumită cu *diureză conservată* (cel puțin 500 ml urină/zi), *oligurică* (100 - 500 ml urină/zi) sau *anurică* (< 100 ml urină/zi).

Caracterul **acut** al insuficienței renale este afirmat prin context, cu valorile anterioare ale ureei sangvine și ale creatininemiei, prin absența hipocalcemiei sau anemiei și prin mărirea volumului renal, constatată ecografic. Prezența unei anemii, a unei hipocalcemii cu hiperfosforemie sau a unor rinichi de volum mic, pledează pentru existența unei **afectări cronice**. Afectarea căilor urinare joase se integrează în cadrul **retenției acute de urină**.

Aprecierea gravității IRA

Este vorba despre decelarea și tratarea rapidă a complicațiilor IRA. O **ionogramă sangvină în extremă urgență** caută să evidențieze o **hiperkaliemie amenințătoare**. O **retenție hidro-sodată** este detectată prin cîntărirea pacientului și evoluția greutății acestuia, prin **edemele periferice**, prin prezența unei **HTA** sau a unui **edem pulmonar**.

Anchetă etiologică

Interogatoriul pacientului caută, în afara antecedentelor familiale și personale, circumstanțele favorizante: pierderi lichidiene digestive, sindrom infecțios urinar, prize medicamentoase ...

Nefrite interstițiale cronice, infecții, litiază, insuficiență renală acută

Orice IRA trebuie să fie investigată în **urgentă** printr-o **ecografie abdominală**, pentru evidențierea unei *dilatații pielocaliceale*, afirmând astfel IRA **obstructivă**.

Originea **funcțională** a IRA este evocată de prezența unei *deshidratări* asociate cu *pierderi hidroelectrolitice*, a unei *hipotensiuni*. **Indicii urinari** (Tabelul I-25) sînt utili pentru diferențierea unei IRA prerenale de o IRA organică, dar aceștia nu au valoare decît în absența administrării anterioare de diuretice.

TABELUL I-25. *Principalii indici sangvini și urinari utilizați în cursul insuficienței renale*

<i>Indice urinar</i>	<i>IRA prerenală</i>	<i>IRA renală</i>
Na urinar (U Na în mmol/l)	< 10	> 20
Cl urinar (în mmol/l)	< 10	> 20
U Na / U K (U K: K urinar în mmol/l)	< 1	> 1
Osmolaritate urinară (miliOsm/kg apă)	> 500	< 350
Uree urinară / Uree serică (U Ur / P Ur)	> 8	> 3
Creatinină urinară / creatininemie (U Cr / P Cr)	> 40	< 20
Uree serică / Creatininemie	> 40	= 20
Fracțiunea excretată a Na	< 1%	> 1%
$FE\ Na = [(U\ Na : P\ Na) / (U\ Cr : P\ Cr)] \times 100$		

Celelalte examene se efectuează în funcție de circumstanțe, nefiind decît pe planul doi: *explorări uroradiologice, scintigrafie renală sau puncție-biopsie renală* (Tabelul I-26).

Astfel, un pacient afectat de IRA, trebuie spitalizat, într-un **mediu specializat multidisciplinar**: medical, radiologic și chirurgical.

EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

Recuperarea funcțiilor renale este marcată prin **reluarea diurezei**, apoi printr-o recuperare funcțională propriu-zisă. Intervalul este **variabil**, adeseori de mai multe săptămîni, la fel ca și gradul de recuperare. Pentru un bolnav dat, evoluția nu poate fi prezisă cu precizie, și, de regulă, se

urmărește cruțarea rețelei venoase a membrului superior în vederea unei eventuale fistule arteriovenoase.

TABELUL I-26. Indicația examenelor complementare în IRA

Examen	Indicații
Ecografia abdominală	Toate IRA
Sediment urinar - citologie	Toate IRA
Scintigrafie renală	Etiologie vasculară, subiect în vârstă
Urografie intravenoasă	Traumatism
Bilanț hemodinamic	Insuficiență cardiacă, IRA prerenală
Puncție-biopsie renală	Glomerulonefrită rapid progresivă

Mortalitatea prin IRA este importantă: **aproximativ 50%**. Etiologia și terenul influențează rezultatul final: **subiect în vârstă, insuficiențe viscerale asociate și perioada postoperatorie și posttraumatică.**

TRATAMENT

Cuprinde mai multe etape: prevenirea IRA, tratamente etiologice, de supleere și a complicațiilor induse de IRA.

Prevenirea IRA

Tratamentele sau examinările **nefrotoxice** trebuie cumpănite cu matură chibzuință, ținându-se cont de *raportul beneficiu / risc*. Ele trebuie să fie adaptate funcției renale și supravegheate atent, prin dozări sangvine (Tabel I-27). Prezența **factorilor de risc**, *vârstă ridicată, HTA, diabet zaharat, mielom, deshidratare sau hipovolemie*, trebuie să determine un plus de vigilență.

Nici un medicament, *Manitol, Furosemid sau Dopamină* în doză dopaminergică, nu și-a dovedit încă eficacitatea ca agent **nefroprotector**,

la om. Numai menținerea unui *status de hidratare normal* poate diminua riscul de apariție a unei IRA.

Tratament etiologic

Clasificarea fiziopatologică a IRA își găsește justificarea în acest cadru. Din descoperirea ecografică a unei dilatații pielocaliceale, semn de *IRA obstructivă*, decurge realizarea unei *nefrostomii percutane*: introducerea, cu aseptie chirurgicală, a unui cateter în cavitățile dilatate, derivând urina spre exterior. Frecvent, acest gest cauzează un *sindrom de ridicare a obstacolului*, poliurie, necesitând o reanimare hidro- electrolitică minuțioasă.

IRA prerenale necesită adeseori o *expansiune volemică*. Cantitățile perfuzate sînt determinate de răspunsul la tratament: diureză, tensiune arterială, presiune venoasă centrală sau presiunea de ocluzie a arterei pulmonare. Natura perfuziilor este în funcție de originea pierderilor.

Tratamentul *IRA organice* variază în funcție de structura anatomică lezată. Astfel, obstrucția unui vas mare poate beneficia de o *chirurgie* rapidă sau de o *tromboliză*. Etiologiile sistemice sau imunologice necesită o *corticoterapie*, *azatioprină*, *ciclofosfamidă* sau *plasmafereză*. *Oprirea administrării medicamentului responsabil* este imperativă, în caz de nefrotoxicitate directă sau imunoalergică (Tabelul I-27). În fine, o *alcalinizare* precoce a urinei permite solubilizarea în urina tubulară a pigmentilor musculari rezultați prin rabdomioliză.

Tratament de supleere

Are ca scop epurarea deșeurilor și menținerea homeostaziei organismului. Este indicat în următoarele cazuri: o *hiperkaliemie* $> 7,5$ mmol/l, o *retenție hidrosodată* majoră cu răsunet clinic (edem pulmonar acut), o *acidoză metabolică* necompensabilă, o valoare a ureei > 30 mmol/l sau o *creatininemie* > 500 micromol/l.

Hemodializa necesită o cale de acces la sînge, o aparatură complexă cuprinzînd circuite pentru sînge dializat și o monitorizare de supra-veghere. Ea impune o tehnică de anticoagulare a circuitului sangvin. Transferurile de molecule prin membrana semipermeabilă a rinichiului

artificial se fac prin *difuziune* (în funcție de gradientul de concentrație: molecule cu GM mică) sau prin *ultrafiltrare* (în funcție de gradientul de presiune hidrostatică: transfer de molecule și de soluții). Hemodializa este de obicei secvențială, cu o durată de 4 ore, dar poate fi și *continuă*, la pacienții în stare de șoc.

Dializa peritoneală este utilizată când riscul hemoragic trebuie să fie nul sau în caz de intoleranță majoră la tehnicile precedente.

Tratamentul complicațiilor IRA

Tratamentul *hiperkaliemiei* este detaliat în alt capitol. *Acidoza metabolică* se corectează prin aport de *bicarbonați*, cu un risc de supraîncărcare hidrosodată, sau prin EER. Controlul rapid al unei HTA sau al unei *retenții hidrosodate simptomatice* se poate realiza prin *inhibitori calcici*, *clonidină*, *derivați nitrați*, *nitroprusiat de Na* sau *furosemid*. EER cu ultrafiltrare îndeplinește de asemenea acest obiectiv.

TABELUL I-27. Nefrotoxicitatea medicamentoasă (listă nonexhaustivă)

Medicament	Mecanism lezional	Doza re
Acyclovir	direct	nu
AINS	inhibarea producției de prostaglandine vasodilatatoare	nu
Allopurinol	imunoalergic	nu
Aminoglicozide	direct (tubi proximali)	da
Amfotericină B	direct (tubi proximali)	da
Beta-lactamine: cefaloridină, cefsulodină carbenicilină, ticarcilină penicilină, ampicilină, amoxicilină, oxacilină, meticilină, carbenicilină	direct (tubi proximali) direct (tubi distali)	nu
Chimioterapie (cisplatin, metotrexat)	imunoalergic	nu
Cimetidină	direct	nu
Ciclosporină	direct (tubi și arteriole)	da

Nefrite interstițiale cronice, infecții, litiază, insuficiență renală acută

Glafenină (retrasă de pe piață)	imunoalergic și obstrucție tubulară	nu
Halogeni	direct (fluor)	nu
Hidantoină	imunoalergic	nu
IEC	inhibarea producției de angiotensină II	nu
Interferoni	direct	nu
Interleukina 2	direct (vasodilatație eferentă)	nu
Litiu	direct (tubi distali)	da
Fenindionă	imunoalergic	nu
Poliptide (colimicină)	direct (tubi proximali)	nu
Produse de contrast iodate	direct (tubi, vasoconstricție)	nu
Rifampicină	imunoalergic	nu
Sulfamide	imunoalergic	nu
Tetraciline	direct (tubi distali)	nu
Tiazide, acid tienilic	imunoalergic	nu
Triamteren	imunoalergic și calculi medicamentoși	nu

Alimentația pacienților afectați de IRA trebuie să acopere nevoile lor caloricoazotate. EER (epurări extrarenale) efectuate precoce diminuează incidența hemoragiilor digestive.

În fine, IRA și realizarea ședințelor de EER modifică **farmacologia** multor medicamente. Astfel, dacă IRA determină un risc de **acumulare** și de **toxicitate**, EER poate fi la originea unei **ineficacități** a medicamentelor, prin epurarea lor, mai ales atunci când sînt administrate înaintea ședinței și nu după aceasta. Importanța unei supravegheri a nivelurilor serice trebuie avută în vedere.

CONCLUZIE

IRA reprezintă o patologie susceptibilă de a implica rapid prognosticul vital al pacienților, care trebuie spitalizați în mediu specializat, pentru a fi tratați rapid și eficient.

NEFROPATII CONGENITALE

POLICHISTOZELE RENALE

M. LAVILLE

ASPECTE GENETICE

Două tipuri de polichistoză renală (PKR) se opun prin caracteristicile lor clinice și prin modul lor de transmisie.

Gena PKR a adultului, cu transmitere dominantă autosomală (PKR - DA), este localizată pe brațul scurt al cromozomului 16. Ea este denumită PKD-1. Natura mutației specifice și a produsului acestei gene rămân a fi determinate. Diagnosticul prenatal este posibil, deși interesul este limitat. Penetrația estimată la 100% a genei PKD-1 nu explică marea eterogenitate a vârstei de apariție a chisturilor, sau viteza de progresie a IRC, constatată între diversele familii. Acest fapt poate fi parțial explicat prin existența unui locus secund, PKD-2, nelegat de cromozomul 16, la 10% din pacienți.

PKR numită infantilă, care poate apărea în perioada neonatală, este întotdeauna asociată cu o afectare hepatică ale cărei manifestări pot fi uneori pe primul plan. Are o transmisie autosomală recesivă (PKR-RA).

TABELUL 1-28. Afecțiuni chistice ale rinichilor

Afecțiuni	Vîrsta de diagnostic	Vîrsta de IRCT	Frecvență
Ereditare			
PKR-DA	naștere - 40 ani	după 50 ani	1/500 - 1/1 000
PKR-RA	naștere - 10 ani	naștere - 10 ani	1/40 000
Nefronoftiză	înainte de 30 ani	înainte de 30 ani	1/50 000
Dobîndite			
Chisturi din IR	vîrsta IRC		frecvente în dializă
Chisturi simple	adulți		50% după 50 de ani

MALADIA POLICHISTICĂ A ADULTULUI

Polichistoza renală a adultului (PKR-DA) este cea mai frecventă dintre afecțiunile renale congenitale și, probabil, cea mai frecventă dintre maladiile cu transmitere autozomală dominantă. Prevalența sa este estimată între 1/500 - 1/1 000 indivizi din populația generală. Ea este responsabilă de 5-10% din cazurile de IR care ajung în stadiul de tratament de supleere.

Fiziopatologie

Chisturile se dezvoltă plecînd de la orice segment al nefronului. Celulele chistice au caracteristici funcționale ale epiteliului proximal sau distal. Presiunea intrachistică este normală, iar în 70% din chisturi nu există o comunicare cu căile urinare. Se pare că fenomenul principal este creșterea capacităților de proliferare a celulelor tubulare, asociată cu localizarea apicală a Na-K-ATP-azei: inversarea fluxului soluțiilor este la originea unei secreții active în lumenul chisturilor.

Anatomie

□ Rinichi

Afectarea renală este bilaterală. Creșterea masei renale poate fi considerabilă, pînă la mai mult de 4 kg pentru un rinichi. Chisturile,

sferice, sînt de dimensiuni extrem de eterogene, distribuite în toată grosimea parenchimului și deformînd cavitățile. Peretele lor intern, format dintr-un singur strat de celule, prezintă polipi mici a căror frecvență crește cu durata de evoluție. Degenerescența lor malignă este posibilă. Parenchimul dintre chisturi este sediul leziunilor de scleroză glomerulară și de atrofie tubulară.

□ Alte leziuni

Aproximativ 1/3 din pacienții afectați de PKR de tip adult au chisturi hepatice (90% în stadiul de dializă). Funcția hepatică este preservată, spre deosebire de PKR infantilă. Zece la sută din pacienți au chisturi pancreatice, 5% chisturi splenice, celelalte localizări fiind excepționale.

În funcție de serii, 10 - 30% din pacienți au anevrisme cerebrale, potențială sursă de complicație hemoragică. Totuși, posibilitățile terapeutice limitate scad interesul unei cercetări sistematice a acestora. Se mai pot asocia anevrisme ale aortei abdominale, un prolaps de valvă mitrală, o insuficiență aortică sau tricuspidiană.

Aspecte clinice

□ Simptome

PKR se diferențiază ușor de celelalte afecțiuni chistice în care lipsește insuficiența renală, sau de chisturile degenerative care apar tardiv în evoluția nefropatiilor, în stadiul de insuficiență renală terminală cu rinichi atrofici.

Primele simptome ale PKR-DA apar între 40 și 50 de ani, sub formă de dureri lombare, infecții urinare la femeie, hematurii și HTA la bărbat. Semnele legate direct de creșterea de volum a rinichilor, sau de complicațiile locale (hemoragii intrachistice, infecție, litiază) sînt tardive și puțin frecvente. Interogatoriul evidențiază antecedente familiale în 3/4 din cazuri. Într-un stadiu precoce, puterea de concentrare a urinei este diminuată și, tardiv, apare o pierdere sodată. Poliglobulia poate fi revelatorie. Ea este legată de o producție excesivă de eritropoetină de

către epiteliul chisturilor, ceea ce permite bolnavilor să păstreze un hematocrit normal într-un stadiu avansat de IR.

□ Diagnostic

Ecografia reprezintă metoda de elecție, capabilă de a depista chisturile cu mult înaintea vârstei de 20 de ani, în 2/3 din cazuri. Vârsta optimă de depistare se situează probabil spre 30 de ani, când ecografia are mai puțin de 15% rezultate fals negative. Urografia intravenoasă evidențiază deformațiile pielocaliceale.

Evoluție și tratament

Evoluția se face lent spre IRC, care afectează jumătate din pacienții în vârstă de 70 ani. Timpul de dublare al creatininemiei este în medie de 36 de luni. El este cu atât mai scurt cu cât HTA, care afectează 90% din pacienți, este mai severă sau prost echilibrată de tratament. Probabilitatea de conservare a unei funcții renale suficiente pentru evitarea dializei este de 77% la 50 de ani și de 52% la 70 de ani.

Nici un tratament nu permite încetinirea creșterii de volum a chisturilor. Decomprimarea prin puncție sau chirurgicală este utilă în caz de dureri, dar nu s-a dovedit că practicarea sa sistematică ar putea încetini degradarea funcției renale. Atunci când rinichii sînt foarte voluminoși, orice factor de compresiune abdominală (centură, ...) și orice traumatism pot favoriza complicațiile locale. Ca și în alte nefropatii cronice, tratamentul conservator constă în restricție proteică moderată, cu controlul tensiunii arteriale. Lichidele ingerate trebuie să fie relativ abundente și repartizate pe nictemer. Restricția sodată trebuie să rămână moderată (4 - 6 g de sare/zi), iar o suplimentare de bicarbonat este adeseori utilă.

În stadiul de dializă, complicațiile cele mai frecvente sînt tromboza vasculară și hemoragiile intrachistice, agravate de hipocoagulabilitatea din cursul dializei. Dializa peritoneală este posibilă, dar volumul renal și/sau hepatic reprezintă o sursă de disconfort. Transplantul renal poate necesita o nefrectomie prealabilă, cu scopul de a lăsa loc grefonului.

MALADIA POLICHISTICĂ INFANTILĂ

Polichistoza infantilă (PKR-RA) afectează 1/6 000 - 1/14 000 din nou-născuți. Nu există practic niciodată antecedente familiale, dar consangvinitatea nu este rară.

Anatomie

Chisturile sînt situate și în rinichi și în ficat, în proporție variabilă. Volumul lor este adeseori responsabil de un deces neonatal prin hipoplazie pulmonară. Chisturile renale de dimensiune mică și de formă cilindrică, au o localizare corticală. Ele se dezvoltă plecînd de la tubii colectorii. Ele deformează puțin calicele, dar sînt însoțite de scleroză glomerulară, atrofie tubulară și fibroză interstițială. Chisturile hepatice se limitează la spațiile porte, fiind însoțite de anomalii ale canalelor biliare, fără ciroză, dar cu fibroză portală.

Diagnostic

Ecografia reprezintă examenul de elecție. Anomaliile hepatice permit diagnosticul diferențial cu PKR - DA.

Evoluție și tratament

Numai nou-născuții cu forme mai puțin severe de boală supraviețuiesc. O fază de ameliorare a funcției renale este posibilă în acest caz. Evoluția ulterioară este extrem de eterogenă, cu prezervarea funcției renale în 50% din cazuri, sau evoluție spre insuficiență renală terminală într-un interval de la 8 luni la 16 ani. În acest caz evoluția este marcată de tulburări de creștere, de anemie, de complicații osoase, de HTA.

Dializa și transplantul sînt indicate, dar progresia fibrozei hepatice, responsabilă de o insuficiență hepatică în 5 - 10 ani, indică adesea și asocierea unui transplant hepatic.

SINDROMUL ALPORT

P. COCHAT

Definiție - Genetică

Este vorba despre o afecțiune ereditară care asociază o nefropatie hematurică progresivă și o surditate de percepție. Frecvența genei implicate este estimată la 1/5 000 cazuri; penetranța sa este totală la bărbat în timp ce la 15 % din femeile afectate boala nu este exprimată; rata mutației este de 18%. Maladia afectează toate etniile, iar în 80% din cazuri este legată de o ereditate dominantă, legată de cromozomul X.

Elemente fiziopatologice

Ubicuitatea leziunilor (rinichi, cohlee, cristalin) și caracteristicile membranelor bazale glomerulare orientează spre o anomalie biochimică primitivă. Recent, o anomalie structurală a colagenului de tip IV a fost pusă în evidență; gena acestui lanț anormal de colagen este localizată pe brațul lung al cromozomului X (Xq22).

Criterii diagnostice ale diferitelor stadii evolutive

Afectarea renală este de tip glomerular; ea se poate manifesta de la naștere, fiind în general recunoscută înainte de vârsta de 10 ani. Hematuria este constantă și reprezintă primul simptom: ea este obișnuit microscopică, devenind adeseori macroscopică, cu ocazia unei boli infecțioase sau a unui efort. Proteinuria, inițial absentă, crește progresiv și devine permanentă, asemănându-se uneori cu cea dintr-un sindrom nefrotic; această evoluție, mai frecventă la sexul masculin, este de prognostic prost și precede adeseori HTA și insuficiența renală. Diagnosticul este în general evocat în fața unui istoric familial (hematurie și/sau surditate la subiecții în viață, cauză de deces la ascendenți). Biopsia renală nu trebuie efectuată prea precoce la copil, cu riscul de a se trece pe lângă leziunile caracteristice ale membranelor bazale glome-

ruare, observate numai la microscopia electronică; aceste leziuni sînt, de fapt, segmentar, în genere, la copil și difuz la adult.

Afectarea auditivă este prezentă la 55% din femeile și la 65% din bărbații de 50 ani; ea este adeseori detectată înainte de vîrsta de 15 ani. Este vorba despre o surditate neurogenă, afectînd inițial frecvențele înalte (4 000 - 8 000 Hz), apoi pe cele conversaționale. Această afectare este bilaterală, mai mult sau mai puțin simetrică; ea beneficiază de un sistem de amplificare la debut, dar poate ajunge la o surditate totală neprotezabilă. *Afectarea oculară* se manifestă la 1/3 din pacienți. Leziunile observate pot afecta diferitele segmente ale ochiului: lenticon anterior, cataractă subcapsulară, opacități corneene, retinopatie. Sînt raportate *alte două afectări extrarenale*: macrotrombocitopatia și leiomiomatoza viscerală.

În ciuda progreselor biologiei moleculare, *diagnosticul prenatal* nu este valid actualmente.

Evoluție, prognostic și tratament

În cursul evoluției, supravegherea se referă mai ales la filtrarea glomerulară, la presiunea arterială și la proteinuria din 24 de ore.

În toate cazurile, prognosticul este condiționat de afectarea renală, pentru care nu există nici un tratament specific. Afecțiunea este la originea a 2% din insuficiențele renale terminale.

NEFRONOPTIZA

P. COCHAT

Definiție - Genetică

Nefronoftiza este o nefrită interstițială cronică ereditară; frecvența sa este estimată la 1/50 000 de nașteri. Forma infantilă este cea mai comună și se transmite autozomal recesiv (gena se află pe brațul scurt al cromozomului 2).

Elemente fiziopatologice

Patogenia acestei boli, care poate cuprinde semne extrarenale, nu este încă cunoscută actualmente. Leziunile renale sînt probabil secundare unei producții a unei membrane bazale tubulare anormale.

Criterii diagnostice ale diferitelor stadii evolutive

Deși debutul afecțiunii este insidios, diagnosticul este pus înainte de vîrsta de 7 ani în 75 % din cazuri, mai ales dacă există antecedente familiale. Boala se manifestă printr-o tulburare de concentrare urinară (poliuropolidipsie, deshidratare), un sindrom de pierdere de sare, o acidoză, o anemie, un retard statural. *Diagnosticul* este dificil și adeseori tardiv, cu atît mai mult cu cît, în mod obișnuit, nu există nici HTA, nici proteinurie, nici hematurie atunci cînd insuficiența renală este deja prezentă. Nici un examen nu este specific pentru această afecțiune. Ecografia obiectivează microchisturi și o dediferențiere cortico- medulară. Biopsia renală evidențiază leziuni tubulare, o fibroză și un infiltrat interstițial nespecifice. *Semnele extrarenale* pot contribui la diagnostic: retinopatie care poate determina cecitate, fibroză hepatică, anomalii osoase, afectarea SNC.

Evoluție, prognostic, tratament

Tratamentul inițial vizează compensarea pierderilor hidro-electrolitice; el permite ameliorarea creșterii și încetinirea progresiei insuficienței renale. Totuși, evoluția spre stadiul terminal este constantă în jurul vîrstei de 12 - 13 ani, nefronoftiza fiind responsabilă de 10 - 15% din insuficiențele renale terminale, înainte de 15 ani.

TUBULOPATII

P. COCHAT

Definiție

Tulburarea funcțiilor tubulare poate fi complexă (cistinoză) sau să nu afecteze decât un singur sistem de transport. Bolile care intră în acest cadru, congenitale și precoce sau dobândite și mai tardive, sînt numeroase.

Simptome revelatorii

La copil, cea mai mare parte a tubulopatiilor se manifestă printr-un retard statural, rahitism, sindrom poliurolidipsic, episoade de deshidratare și uneori o nefrocalcinoză. *La adult*, poliurolidipsia este mai puțin netă iar atenția poate fi atrasă de simptome secundare tulburărilor electrolitice.

Principalele sindroame

1° *Sindromul Fanconi* traduce o afectare tubulară proximală.

Simptome		Etiologii	
<i>Clinice</i>	retard statural rahitism poliurie episoade de deshidratare	<i>Ereditare</i>	cistinoză mitocondriale metabolice idiopatic
		<i>Dobîndite</i>	intox. cu metale grele medicamente (ifosfamidă) gammapatii sindrom nefrotic
<i>Biologice</i>	hiperaminoacidurie glicozurie hipofosfatemie		

2° *Acidozele tubulare* cuprind în general o acidoză metabolică, o hipercloremie și o tulburare a excreției de amoniac, evaluată prin gaura anionică urinară ($\text{Na} + \text{K} - \text{Cl}$, $\text{N} > 0$); ele pot fi distale (tip 1) sau proximale (tip 2).

	Acidoză tubulară distală	Acidoză tubulară proximală
Mecanism	incapacitate de excreție a H^+	numai reabsorbția HCO_3^- scăzută
Etiologii	primar (Albright) hipergammaglobulinemii hipercalciurie toxice (amfotericină B) uropatii obstructive pielonefrită cronică transplant renal	primar medicamente (acetazolamidă, ...) deficit de anhidrază carbonică acidoză idiopatică tranzitorie a nou-născutului

3° Numeroase *alte afecțiuni pot comporta o tubulopatie*: hipoplazia renală, polichistozele, nefronoftiza, oxaloza, boli metabolice, sindromul Lowe, tirozinemia hepatorenală etc.

Evoluție, prognostic, tratament (cf. Tabelul I-29)

Cea mai mare parte a tubulopatiilor necesită un tratament simptomatic (apă, Na, K, P, bicarbonat). În anumite situații, inhibitorii de prostaglandin-sintetază reduc notabil sindromul tubular. Mai multe boli metabolice justifică un tratament specific. La copil, terapia corectează adesea retardul statural și anomaliile osoase. Prognosticul tubulopatiilor este în general bun, cu rezerva afectărilor extrarenale; totuși, în funcție de etiologie, insuficiența renală este posibilă. (vezi Tabelul I-29 la pagina următoare)

TABELUL I-29. Caracterele principalelor tubulopatii congenitale

Diagnostic	Mod de transmitere	Mecanism	Simptome	Examine speciale	Tratament	Evoluție
ANOMALII IZOLATE ALE UNUI SISTEM DE REABSORBȚIE						
Glicozurie renală	dominant sau recesiv	scăderea doar a Tm a glucozei	nici unul	glicozurie crescută normoglicemie	nici unul	benignă
Cistinurie	autozomal recesiv	excreție excesivă de cistină-lizină	litiaze	cromato AA în urină analiza calculilor	alcalinizarea urinei, hiper-hidratare, D penicilamină	litiaze recidivante
Pseudohipoaldosteronism	dominant sau recesiv	insensibilitate tubulară la aldosteron	vărsături, retard statură ponderal	hiperkaliemie, renină-aldost.: crescute	aport sodat important (+/- indometacin)	bună
Sindrom Bartter	autozomal recesiv	tulburare de reabsorbție a Cl-	hipokaliemie retard statural	kaliemie/urie hiperreninemie	K, spironolactonă, indometacin, IEC	adeseori bună; IR posibilă
Hipofosfatemie ereditară	dominant, legat de cromozomul IX	tulburare de reabsorbție a fosfaților	rahitism (nefrocalcinoză)	hipofosforemie fosfaturie	P lalfiaOHID sau 1.25 (OH)2D	bună
Rahitism vitaminorezistent (tip I și II)	autozomal recesiv	I: deficit de lalfia OHază II: rezistență la 1-25OH2D	rahitism sever hipocalcemie	- Ca, P, PhAlc 25OHID 1-25(OH)2D	I: 1.25(OH)2D sau lalfiaOHID II: Ca i.v.	ameliorate spectaculoasă

TABELUL I-29. (Continuare)

Hiper-calciurie	autozomal dominant	tulburare de transfer tubular a Ca	litiaze hematurie	CaU / CreatU > 0,4 încărcare calcică	dietetic, tiazidice uneori indometacin	litiaze
Diabet insipid nefrogenic	recesiv legat de cromozomul IX	insensibilitatea tubului colector la ADH	poliuripolipidemie, accese de deshidratare	osmolaritate urinară test la desmopresină	- aport constant de apă, indometacin +/- tiazidic	uneori tulburări de dezvoltare intelectuală
Acidoza tubulară distală (tip I)	autozomal dominant	defect de secreție H ⁺	retard statural rahitism	acidoză metabolică pH urinar > 5,5	bicarbonat/citrat de Na, vitamina D	nefrocalcinoză IR posibilă
Acidoza tubulară proximală (tip II)	recesiv sau dominant	pierdere masivă de bicarbonat	retard statural sindr. Fanconi	acidoză metabolică pH urinar < 5,5	bicarbonat de Na	bună (uneori surditate)
TUBURĂRI TUBULARE COMPLEXE						
Cistinoză	autozomal recesiv	acumulare sistemică de cistină	retard statural rahitism	cistină leucocitară ex. oftalmologic	indometacin, vitamină D, transplant, dializă	IR constantă cecitate, hipo tiroidie
Sindrom Fanconi	autozomal recesiv	insuficiență tubulară proximală	retard statural rahitism	cromato AA urină glicozurie	electroliti, alcalini zăre vitamină D	bună (osteomalacie)
Legendă: IEC: inhibitor al enzimei de conversie ADH: hormon antidiuretic AA: acizi aminați						
IR: insuficiență renală IV: intravenos OH: hidroxi						

NEFROPATII SECUNDARE

LUPUS ERITEMATOS DISEMINAT

D. FOUQUE, M. LAVILLE

Afectarea renală din lupusul eritematos diseminat (LED) este frecventă și gravă. Ea prezintă un caracter diagnostic și prognostic. Existența unei afectări renale izolate nu este rară, iar histologia este cea care va orienta clinicianul. Pe de altă parte, prezența sau dispariția nefropatiei ajută decizia terapeutică. În fine, în cursul afectării renale evolutive, se vor efectua tratamentele cele mai agresive.

Afectarea renală în LED este frecvent asociată cu tulburări imunologice importante: anticorpi antinucleari, anti-ADN nativ la un nivel crescut (testul Farr), prezența de complexe imune circulante, de crioglobuline, scăderea complementului (fracțiile C3 și C4). Prezența anticorpilor anticardiolipine, cu activitate antiprotrombinazică, trebuie să determine un bilanț complet, cu scopul cercetării și a altor anomalii de coagulare, înainte de efectuarea biopsiei renale.

ANATOMIE

Evoluția nefropatiei lupice la un același pacient poate îmbrăca diverse forme histologice (Tabelul I-30). Compararea diferitelor biopsii și măsurătorile repetate ale funcției renale permit evaluarea prognosticului în caz de afectare severă, căci valoarea prognostică a unei singure biopsii inițiale este foarte controversată. Leziunile histologice

sînt rapid evolutive, adeseori bine stăpînite prin terapeutică. Biopsia permite confirmarea lupusului și justifică terapiile imunosupresive agresive.

TABELUL 1-30. *Clasificarea histologică a LED (O.M.S.)*

I Fără leziuni renale.

II Afectarea mesangiumului: - numai depozite de imunoglobuline
- discretă hiper celularitate mesangială izolată.

III Leziuni segmentare (< 50% din glomeruli) și focale (< 50% din numărul de glomeruli observați): cu combinarea leziunilor proliferative, necrozante și sclerozante.

IV Leziuni difuze ale tuturor glomerulilor, cu semilune extracapilare, anse vasculare tip „wire-loop”, și severitatea afectării variabilă de la un glomerul la altul.

V Afectare extramembranoasă exclusivă, fără proliferare celulară.

CLINICĂ

Revelarea clinică a unei afectări renale lupice este polimorfă: hematurie micro- sau macroscopică, proteinurie glomerulară de nivel minim sau nefrotic, insuficiență renală rapid progresivă, tromboza venelor renale, nefropatie gravidică atipică (precocitatea HTA, insuficiență renală). Ea poate fi izolată sau asociată cu un cortegiu de manifestări sistemice: erupție cutanată, artralgii, pericardită, epanșament pleural, și de manifestări biologice: anemie, leucotrombopenie, anticoagulanți circulanți, crioglobuline, care fac ca biopsia renală să fie delicată. În anumite cazuri foarte severe „d'emblée”, poate fi necesar să se înceapă tratamentul înainte de a avea confirmarea bio- și histologică.

EVOLUȚIE ȘI TRATAMENT

Tratamentele sînt variabile ca intensitate și durată. Ele trebuie să fie agresive, pentru puseele severe, iar apoi rapid diminuate: este vorba de o corticoterapie continuă în doză de 1,5 mg/kg/zi *per os*, sau în 2 - 3

bolusuri intravenoase de 15 mg/kg/zi. Ciclofosfamida poate fi rapid asociată, *per os* sau în bolus lunar.

În formele care prezintă o vascularită sistemică acută sau o insuficiență renală acută, schimburile plasmatică pot fi realizate.

În cazul unui nou puseu, corticoizii sînt reintroduși, apoi diminuați mai lent, cu adăugarea posibilă de imunosupresoare mai puțin agresive (azatioprină).

În anumite corticorezistențe, ciclosporina A s-a dovedit a fi eficientă, dar nivelul de recidivă la oprirea tratamentului este ridicat. Antimalaricele și antiinflamatoarele nesteroidiene nu au indicație nefrologică, dar pot fi asociate în caz de afectare a celorlalte organe.

În fine, evoluția se poate face spre o insuficiență renală terminală și hemodializă. În mod obișnuit, maladia lupică se stinge rapid după debutul hemodializei și aceasta permite oprirea progresivă și definitivă a corticoterapiei. Transplantul renal este posibil în absența altor contraindicații. Supraviețuirea grefonului este comparabilă cu transplantele nelupice, cu condiția să se aștepte cel puțin 1 an după dispariția semnelor clinice. Recidiva pe transplant este excepțională.

POLIARTRITA REUMATOIDĂ

D. FOUQUE

În general, contrar panarteritei nodoase, poliartrita reumatoidă (PR) cruță rinichiul. Totuși, ea poate fi însoțită de o glomerulonefrită toxică medicamentoasă sau de o amiloidoză secundară unui proces inflamator cronic. În fine, se pot observa uneori nefropatii secundare datorate folosirii altor medicamente nespecifice pentru PR (antalgice, AINS, ciclosporină, cf. la capitolele corespunzătoare).

GLOMERULONEFRITA EXTRAMEMBRANOASĂ

Glomerulonefrita extramembranoasă survine în cursul utilizării sărurilor de Au, de D-penicilamină și de tiopronină. Înaintea administrării acestor produse, un examen al urinei cu bandeleta cu hîrtie chemosen-

sibilă este obligatoriu, orice apariție a unei proteinurii contraindicând efectuarea tratamentului cel puțin timp de câteva luni. Această sensibilitate renală este în mod particular asociată antigenelor HLA-B8 și DR3. Ținând cont de acest risc, aceste 2 tratamente nu trebuie asociate simultan.

AMILOIDOZA SECUNDARĂ

Amiloidoza secundară (cf. infra) de tip AA este regăsită la 5 - 25% din pacienți și pe 50% din biopsiile renale pentru proteinurie. Ea poate antrena în mod nespecific un sindrom nefrotic. Insuficiența renală este rară și au fost raportate diminuări ale depozitelor după un tratament specific al PR.

SCLERODERMIA

D. FOUQUE

Afectarea renală este prezentă în 60 - 70% din cazuri. Ca pentru toate afectările viscerale, ea agravează prognosticul sclerodermiei. Ea apare în următorii 2 - 5 ani după survenirea manifestărilor cutanate. Vîrsta medie a pacienților prezentînd o afectare renală este între 40 - 60 ani. Este vorba despre o afectare microvasculară, care interesează arteriolele și capilarele glomerulare. Ipotezele fiziopatologice sînt o afectare vasculară primitivă, o tulburare autoimună și o anomalie a turnover-ului collagenului; nici una dintre aceste ipoteze nu este pe deplin convingătoare.

ANATOMIE

Leziunea elementară renală este reprezentată de endarterita mucoidă: proliferare edematoasă a intimei, care se asociază cu o necroză fibrinoidă a vaselor de calibru mai mic. Aceste leziuni se observă în stadiul acut al afectării renale. Ele sînt înlocuite de o fibro-elastoza care

devine identică leziunii de ateroscleroză. Glomerulii sînt sediul unei ischemii, cu îngroșarea mesangiumului, putînd prezenta o liză a unei porțiuni glomerulare (mesangioliză). Evoluția se face spre glomeruloscleroză și reducerea funcției renale.

Afectările macroscopice renale vor trebui căutate în mod sistematic. Arteriografia renală arată un aspect de rarefacție vasculară periferică în „copac mort” fără afectarea marilor trunchiuri, și imagini lacunare periferice corespunzînd unor zone de infarct corticale. În absența semnelor clinice evocatoare de sclerodermie, acestea conduc la diagnosticul de nefroangioscleroză.

CLINICĂ

Clinic, afectarea renală din sclerodermie este reprezentată de apariția unei proteinurii, a unei HTA sau a unei insuficiențe renale.

- *Proteinuria*: moderată, de tip glomerular, rareori nefrotică.
- *HTA*: 30 - 50% din pacienți. Există 2 tablouri clinice foarte diferite:
 - HTA malignă (1/3 din HTA), cu encefalopatie, presiune arterială diastolică > 130 mm Hg, fund de ochi stadiul III sau IV, insuficiență cardiacă acută, IRA, uneori anurică, cu prognostic sumbru (80% decese). Ea este uneori inaugurală în cursul sclerodermiei;
 - HTA moderată (2/3 din HTA), care apare după cîțiva ani de la apariția semnelor cutanate. Ușor de controlat pe parcursul mai multor ani, ea se poate totuși maligniza, necesitînd un control regulat și eficient.

- *Insuficiența renală*: este dominată de „criza renală sclerodermică”. Acest tablou foarte sever asociază apariția unei HTA maligne și a unei anurii, necesitînd spitalizarea în terapie intensivă nefrologică. În absența semnelor cutanate evocatorii sau a antecedentelor, criza este adesea considerată ca o HTA malignă, determinînd cercetarea unei microangiopatii trombotice sau a unei patologii a arterei renale. Ca și în anuriile de origine vasculară, poate exista o recuperare a leziunilor ischemice renale, iar hemodializa a fost uneori întreruptă după cîteva luni.

TRATAMENT

Conduita de urmat trebuie să aibă în vedere:

- O supraveghere regulată a funcției renale.
- Tratamentul de urgență al HTA maligne, care răspunde în general bine la inhibitorii enzimei de conversie. Orice întârziere a tratamentului scade șansele de recuperare a leziunilor ischemice.
- Supravegherea tensională regulată și tratamentul precoce al HTA prin vasodilatatoare, sau mai bine prin inhibitori ai enzimei de conversie, căci există un hiperreninism frecvent iar aceste ultime medicamente par să protejeze nefronii împotriva autoagravării leziunilor.
- Supravegherea funcției renale și demararea precoce a tratamentului conservator (cf. cap. *Insuficiența renală cronică*).

VASCULARITE

D. FOUQUE, M. LAVILLE

Vascularitele sistemice cuprind frecvent o afectare renală, care agravează prognosticul. Este vorba de panarterita nodoasă (PAN), granulomatoza Wegener, angeita alergică Churg și Strauss și vascularitele cu celule gigante (Horton, Takayashu). Tot aici amintim, alături de aceste vascularite primitive, purpura reumatoidă, sindromul Goodpasture și crioglobulinemiile. Principalul diagnostic clinic se face cu boala embolilor de colesterol.

PANARTERITA NODOASĂ (PAN)

Panarterita nodoasă este o maladie rară (7 cazuri noi/1 milion de locuitori și pe an). Ea afectează mai ales bărbații (3 bărbați la o femeie) cu vîrsta medie de 45 de ani. Afectarea renală există în 75% din cazuri.

PAN poate fi curabilă, cu prețul unui tratament imunosupresor precoce și intens. În 40% din cazuri există o asociere cu virusul hepatitei B; acestea pot beneficia de un tratament adaptat etiologiei.

Anatomie

Afectarea renală cuprinde 2 tipuri de leziuni distincte, care nu sînt întîlnite simultan la un același pacient.

- Forma macroscopică (clasică) prezintă microanevrisme de 1 - 5 mm diametru pe trunchiurile groase ale arterelor renale și digestive. Există aspecte de disecție subadventicială și de infarcte renale corticale. Aceste leziuni caracteristice permit un diagnostic facil la arteriografia pe cale arterială. Ele pot dispărea sub efectul tratamentului.

- Forma microscopică este specifică rinichiului: nu există anevrisme, nici infarcte corticale (arteriografia normală), dar există o glomerulonefrită proliferativă și necrozantă asociată cu o endarterită necrozantă și cu granuloame inflamatorii perivasculare. Sînt frecvent întîlnite leziuni în stadii diverse de evoluție.

Clinică

Elementele de orientare pot fi:

- o alterare a stării generale cu scădere ponderală, o HTA recentă, o multinevrită, o purpură vasculară, o insuficiență cardiacă, manifestări de angină pectorală, o pericardită, ulceratii digestive;

- o hematurie, o proteinurie, o creștere a creatininemiei, un sindrom inflamator major cu polinucleoză și hipereozinofilie.

În fața acestor anomalii trebuie efectuată o angiografie renală. Absența anevrismelor determină căutarea unei forme microscopice, iar puncția-biopsie renală percutană poate fi realizată fără riscul de leziuni hemoragice (ea este contraindicată în prezența macroanevrismelor).

Recent, existența anticorpilor anticitoplasma polinuclearelor (ANCA) cu specificitate antimieloperoxidază, a fost raportată în 50 - 70% din cazurile de PAN. Aceștia pot ajuta orientarea diagnostică în anumite vascularite dificil de clasat. Pe de altă parte, au fost descrise

recent afectări similare în prezența virusului hepatitei C. Rolul patogen și tratamentul sînt în curs de evaluare (interferon ?).

Tratament

În absența infecției virale B, asocierea corticoterapiei (minimum 1 mg/kg/zi) cu ședințe de plasmafereză frecvente este eficientă. În funcție de gravitatea afectărilor viscerale, sau de evoluția precoce, se poate adăuga ciclofosfamida (*per os* sau în bolus i.v.). Tratamentul cu doze descrescînde (corticoterapie) trebuie urmat timp de 1 an după remisiunea simptomelor. În caz de infecție virală B, tratamentele comportă asocieri de ședințe de plasmafereză cu antivirale (vidarabină) și cu corticoterapie, care nu trebuie să depășească o durată de 2 săptămîni (risc de reactivare virală). Schimburile plasmatice (ședințe de plasmafereză) se vor efectua spațiat, în funcție de evoluția clinică.

GRANULOMATOZA WEGENER

Granulomatoza Wegener este o vascularită cu expresie pulmonară, ORL și renală. Ea se întâlnește la orice vîrstă. Această maladie suscită în prezent un interes crescut, din momentul în care au fost evidențiați anticorpii anticitoplasma polinuclearelor (ANCA), care au probabil un rol patogen, permițînd suspectarea bolii atunci cînd există puține semne clinice, urmărirea evoluției acesteia sub tratament și depistarea recidivelor.

Anatomie

Afectarea ORL este reprezentată de o rinită crustoasă, care poate determina un epistaxis și o ulcerare a cloazonului nazal. Afectarea pulmonară se caracterizează prin granuloame nodulare multiple. Afectarea renală este vasculară și glomerulară; există o angeită necrozantă a arteriolelor de calibru mic, asociată cu formarea unui granulom peri-

vascular. Afectarea glomerulară este reprezentată de o glomerulonefrită extracapilară, segmentară și necrozantă, care evoluează rapid spre insuficiență renală terminală, în absența tratamentului. Severitatea bolii depinde de procentajul de glomeruli afectați la debutul tratamentului. Afectarea renală izolată nu permite afirmarea diagnosticului de granulomatoză Wegener. Recidivele sînt posibile, la diminuarea sau oprirea tratamentului.

Clinică

Existența unei insuficiențe renale apărute recent, asociată cu epistaxisuri recidivante, tuse, hemoptizii, dureri toracice, permite o evocare „d'emblée” a diagnosticului. HTA este rară, spre deosebire de PAN și de angeita Churg și Strauss.

Confirmarea histologică (granulom nazal sau pulmonar) permite începerea tratamentului. În schimb, afectarea renală izolată nu este specifică granulomatozei Wegener, fiind mai specifică glomerulonefritelor extracapilare idiopatice. Fără a fi specifici, ANCA antiproteinază 3 sînt întîlniți în 50 - 80% din cazurile de boală Wegener atestate histologic. Acești anticorpi dispar sub tratament specific și pot reapărea în caz de recidivă a bolii.

Tratament

Tratamentul asociază o corticoterapie (1,5 mg/kg/zi) cu ciclofosfamidă în doze sporite (3 mg/kg/zi *per os* sau 0,7 g/m² în bolus i.v. lunar), dar adaptate toleranței hematologice și efectelor secundare. Ameliorarea clinică și radiologică este rapidă, iar corticoterapia se diminuează în luna a 6-a, fiind oprită după 1 an de la remisiunea completă; ciclofosfamida este administrată minimum încă 6 luni (aproximativ 18 luni în total). Au fost raportate ameliorări ale manifestărilor extrarenale sub cotrimoxazol: mecanismul este necunoscut, dar această terapie poate scădea riscul de recidivă sau să permită tratarea unei expresii clinice mai puțin severe a bolii. În fine, dacă există o insuficiență renală terminală, recidiva pulmonară este posibilă sub hemodializă, iar tratamentul nu

trebuie întrerupt precoce. Transplantul renal este posibil, după un interval de remisiune de mai mulți ani.

ANGEITA ALERGICĂ CHURG ȘI STRAUSS

Este vorba despre o formă particulară de PAN, caracterizată printr-o afectare pulmonară (astm, pneumopatie) cu hipereozinofilie. În prezent, au fost raportate mai puțin de 100 de cazuri. Radiologic, se observă infiltrate pulmonare, opacități nodulare de dimensiuni mici, o pleurezie. Leziunea histologică este un granulom perivascular, dar adeseori și extravascular. Infiltrația eozinofilică este constantă. Afectarea renală este reprezentată de o glomerulonefrită necrozantă.

Tratamentul asociază o corticoterapie (1 mg/kg/zi) cu ciclofosfamidă în formele viscerale grave. Schimburile plasmaticice sînt în curs de evaluare. Astmul necesită uneori administrarea corticoterapiei pe perioade lungi.

VASCULARITE CU CELULE GIGANTE (maladiile Horton, Takayasu)

În afara afectărilor vasculare ale trunchiurilor mari ale arterelor renale, nu există o nefropatie specifică a acestor vascularite.

PURPURA REUMATOIDĂ

Denumită și maladia Schönlein-Henoch, această vascularită este întâlnită mai ales la copil, dar uneori și la adult, în mod special la bărbat, fără a exista o vîrstă preferențială a afectării. În afara afectării articulare, cutanate și abdominale, afectarea renală este observată în 25% din cazuri. Ea apare în general după un interval de 3 luni de la debutul semnelor clinice, dar poate fi contemporană celorlalte simptome. Există un maxim de frecvență cert la debutul iernii; în cele 2 - 3 săptămîni care preced apariția simptomelor, se poate observa o infecție ORL sau respiratorie.

Anatomie

Afectarea renală este glomerulară. Se întâlnesc mai multe tipuri de glomerulonefrite, care condiționează gravitatea și prognosticul bolii. În microscopie optică, se observă mai frecvent o afectare mesangială sau segmentară și focală. Mult mai rar, se poate întâlni o afectare proliferativă endocapilară „cu dublu contur” și o afectare proliferativă extracapilară cu semilune epiteliale. În imunofluorescență, prezența de IgA este specifică pentru purpura reumatoidă (și necesară pentru diagnostic). Prognosticul depinde de numărul glomerulilor sclerozați. Există o înrudire evidentă cu boala cu depozite mesangiale de IgA (boala Berger): purpura reumatoidă și boala Berger au fost observate într-o aceeași familie și există o frecvență mai mare a antigenelor HLA BW35 și DR4.

Clinică

Clinic, este vorba adeseori despre o hematurie glomerulară micro- sau macroscopică, izolată. Evoluția se poate face spre un sindrom nefrotic și insuficiență renală terminală. Transplantul renal este posibil, cu o recidivă posibilă a depozitelor pe grefon, fără manifestări clinice. Tratamentul formelor grave asociază o corticoterapie, imunosupresoare și, eventual plasmafereză, dar nici o schemă terapeutică n-a demonstrat o eficacitate reproductibilă.

SINDROMUL GOODPASTURE

Aparținând sindroamelor pneumorenale, această boală gravă afectează în mod particular bărbații tineri. Este vorba de un model de boală autoimună: autoanticorpi dirijați împotriva membranei bazale alveolare pulmonare și glomerulare, care determină o alveolită hemoragică și o glomerulonefrită proliferativă. Anumiți factori au fost asociați cu debutul simptomelor: episoade virale precedând debutul cu 2 - 3 săptămâni, expunere respiratorie la solvenți și vopsele, barotraumatism pulmonar.

Clinică

Tabloul asociază hemoptizii și o anemie gravă. Afectarea renală este rareori primitivă și este nespecifică: este vorba despre o proteinurie

asociată sau nu cu o hematurie micro- sau macroscopică. Insuficiența renală se poate instala în câteva săptămâni. Biologic, se evidențiază anticorpi circulanți antimembrană bazală glomerulară. Nu există complexe imune circulante, scăderea factorilor complemetului, anticorpi antinucleari.

Anatomie

Glomerulonefrita este inițial segmentară, apoi rapid difuză, cu proliferare extracapilară și scleroză ireversibilă. În imunofluorescență, există pe membrana bazală glomerulară (MBG) depozite liniare caracteristice de IgG și de C3, rareori de IgA.

Tratament

În caz de afectare pulmonară gravă și/sau insuficiență renală, tratamentul asociază bolus-uri de corticoizi cu ședințe de plasmafereză și cu ciclofosamidă per os. Dispariția anticorpilor circulanți anti-MBG constituie un bun test de supraveghere a bolii. Acest tratament pare mai puțin eficient pentru leziunile renale atunci când afectează 50% din glomeruli, sau atunci când creatininemia depășește 500 micromol/l. În caz de insuficiență renală terminală, se poate propune un transplant, după un interval de 1 an de la sfârșitul simptomelor. În evoluție, 30% din grefoane vor avea depozite liniare, fără manifestări clinice. Recidivele pulmonare izolate sînt posibile și grave.

AMILOIDOZE ȘI DISPROTEINEMII

D. FOUQUE

Amiloidoza se definește drept un depozit extracelular de proteine fibrilare, în structură beta-plisată. Au fost identificate mai multe proteine constitutive (component amiloid, beta-2-microglobuline, lanțuri ușoare de Ig). Amiloidoza este identificată prin anumiți coloranți (roșu Congo, cristal violet; tioflavina T în IF).

Numeroasele *etiologii* ale depozitelor amiloide (cf. cap. Amiloidoza) determină o leziune renală unică: depozite amorfe de-a lungul capilarelor glomerulare. O amiloidoză se întâlnește în 5% din biopsiile renale și în 12% din biopsiile pentru sindrom nefrotic. Se disting: amiloidozele primare (dintre care unele sînt familiale), amiloidozele secundare din sindroamele inflamatorii cronice (tuberculoză, osteită, boală periodică), asociate unei proteine AA și amiloidozele care însoțesc un mielom sau o gammapatie monoclonală (lanț ușor de Ig).

Clinic, afectarea renală debutează printr-o proteinurie fără hematurie, asociată cu un rinichi de dimensiuni mari. Sindromul nefrotic este frecvent, masiv, uneori grav prin complicațiile sale embolice și nutriționale. Proteinuria nu dispare decît în stadiul anuric, în 5 ani sau mai mult de la debutul sindromului nefrotic. Prognosticul amiloidozelor este sever, decesul survenind într-un interval mediu de 6 luni - 4 ani, în funcție de etiologie, mortalitatea fiind mai precoce în mieloame și mai tardivă în caz de amiloidoză secundară, legată de alte afectări viscerale (inimă, ficat).

În caz de amiloidoză asociată cu un mielom, trebuie propus un tratament imunosupresor (melfalan, corticoizi). Colchicina previne sau încetinește evoluția amiloidozei din boala periodică.

Nefropatia din mielom este polimorfă. Poate fi vorba de o afectare inițială, cu proteinurie sau de o nefrocalcinoză, sau de o insuficiență renală rapid evolutivă. Insuficiența renală reprezintă un element esențial al prognosticului. Leziunea este reprezentată de un depozit intratubular de lanțuri ușoare care formează cilindri. În afara leziunilor de amiloidoză, glomerulii sînt normali. Imunofluorescența confirmă natura imunoglobulinei și a lanțului său ușor, cu depozite tubulare caracteristice. Rapiditatea evoluției insuficienței renale spre hemodializă determină începerea unui tratament în urgență. Schimburile plasmatiche au fost propuse drept tratament pentru scăderea vîscozității, atunci cînd protidemia este mai mare de 100 g/l. În fine, în ciuda insuficienței renale și, uneori, a hemodializei cronice, nu trebuie refuzată utilizarea chimioterapiilor mai agresive (melfalan intravenos) care pot redresa temporar situațiile considerate pierdute.

Maladia cu depozite de lanțuri ușoare (sindromul Randall) este un stadiu intermediar între amiloidoza primitivă și mielomul cu lanțuri ușoare: este vorba de depozite cu lanțuri ușoare în diverse organe, printre care rinichiul, antrenând o proteinurie, o insuficiență renală progresivă, fără anomalii hematologice, fără un pic monoclonal al Ig, dar, uneori, cu lanț ușor circulant. În caz de afectare renală severă, se poate propune o chimioterapie (ciclofosfamidă sau melfalan *per os* și corticoizi).

NEFROPATIA DIABETICĂ

M. LAVILLE

FRECVENȚĂ

O nefropatie diabetică atestată apare la 35% din diabeticii insulino-dependenți (DID) și într-o proporție mai mică (10%) la diabeticii noninsulino-dependenți (DNID). Această diferență de prevalență este atribuită unei durate de evoluție mai scurte în DNID, datorită unei vârste de debut mai avansate. Prevalența crescută a DNID face ca acest tip de diabet să constituie principala cauză de insuficiență renală a diabeticului.

ANATOMIE

Leziunile interesează toate elementele țesutului renal: glomeruli (microangiopatie), vase (macroangiopatie), interstițiu și tubi. În stadiile inițiale, volumul renal este crescut.

Leziunile glomerulare sînt cele mai caracteristice, precedate de o fază de hipertrofie glomerulară. Îngroșarea membranei bazale glomerulare și creșterea matricei mesangiale determină constituirea glomerulosclerozei. Imunofluorescența poate evidenția depozite liniare nespecifice de IgG pe membranele bazale și pe capsule.

Glomeruloscleroza difuză interesează tot floculusul și ansamblul glomerulilor. Ea evoluează spre distrugerea glomerulului prin hialinizare.

Glomeruloscleroza nodulară Kimmelstiel-Wilson este forma histologică „tipică” a nefropatiei diabetice. Dar aceasta poate aparține și unei glomerulonefrite membranoproliferative sau poate fi asociată unei gammapatii cu lanțuri ușoare sau unei amiloidoze. Nodulii caracteristici se constituie la periferia floculusului.

Mai specifice sînt leziunile exsudative, depozitele capsulare („capsular drops”) sau semilune vitroase submembranoase („fibrin caps”), asemănătoare cu leziunile de hialinoză segmentară focală.

Leziunile vasculare sînt banale: aterom al arterei renale și al ramurilor intrarenale, depozite subendoteliale în arteriolele glomerulare. Se pot observa microanevrisme. Aceste leziuni sînt accelerate de asocierea unei HTA și agravează afectarea renală printr-o ischemie glomerulară.

Leziunile interstițiale, mai dificil de analizat, influențează prognosticul funcțional: creșterea de volum a țesutului interstițial este corelată cu insuficiența renală. **Tubii** sînt hipertrofici, iar membranele lor bazale sînt îngroșate.

FIZIOPATOLOGIE

Fenomenul inițial este reprezentat de creșterea filtrării glomerulare cu 20 - 40% (hiperfiltrare). Aceasta se integrează într-un ansamblu de anomalii hemodinamice: creșterea fluxului sangvin renal, prin scăderea rezistențelor vasculare, creșterea presiunii de filtrare, creșterea coeficientului de filtrare.

Factorii de hiperfiltrare sînt:

- metabolici și hormonal: ameliorarea echilibrului glicemic reduce hiperfiltrarea. Debitul filtrării glomerulare (DFG) este corelat cu hemoglobina glicozilată. Rolul insulinei este controversat. Ca și în alte situații, un aport crescut de proteine alimentare contribuie la hiperfiltrare.

- hemodinamici: HTA sistemică agravează anomaliile hemodinamice intrarenale și extensia glomerulosclerozei.

Factorii de hipertrofie renală fac să intervină glicozilarea non-enzimatică a proteinelor, care încetinește degradarea proteinelor structu-

rale (membrană bazală) sau a celor difuzate în mesangiu. Factorii de creștere sintetizați local contribuie la hipertrofia și hiperplazia celulelor glomerulare și tubulare și la extinderea sclerozei. Hiperfiltrarea este parțial legată de creșterea suprafeței de filtrare secundară hipertrofiei.

Influența factorilor genetici este subliniată de faptul că anumiți diabetici nu dezvoltă niciodată o nefropatie: aceasta apare cu o prevalență crescută la subiecții cu antecedente familiale de HTA esențială.

EVOLUȚIE CLINICĂ

(schema profilului evolutiv: Fig. I-1)

Faza preclinică (nefropatie „incipiens”) se caracterizează numai prin creșterea dimensiunilor rinichilor la ecografie sau la UIV și prin creșterea fluxului sangvin renal și al debitului filtrării glomerulare la explorarea funcțională.

Faza de nefropatie debutantă corespunde unei excreții urinare de albumină, cuprinsă între 30 - 300 mg/24 h, sau raportată la minut pentru urina de noapte, între 20 - 200 micrograme/min; aceste cantități sînt indetectabile cu o bandetă cu hîrtie chemosensibilă de uz curent. Apariția acestei microalbuminurii este un factor de risc pentru evoluția spre o nefropatie diabetică învederată (risc $\times$ 9) dar și față de complicațiile cardiovasculare (risc $\times$ 3). Ea precede HTA, cel puțin în cazul DID. Anumiți subiecți pot avea o microalbuminurie moderată, fără evoluție spre insuficiență renală. Depistarea este posibilă cu bandete reactive. Pe o probă de urină, este mai comod să se utilizeze raportul albumină/creatinină urinară, care este, normal, < 2 mg/mmol. Măsurătorile trebuie repetate, căci microalbuminuria variază rapid, în funcție de echilibrul glicemic și de tensiunea arterială și, de asemenea, în funcție de activitatea fizică.

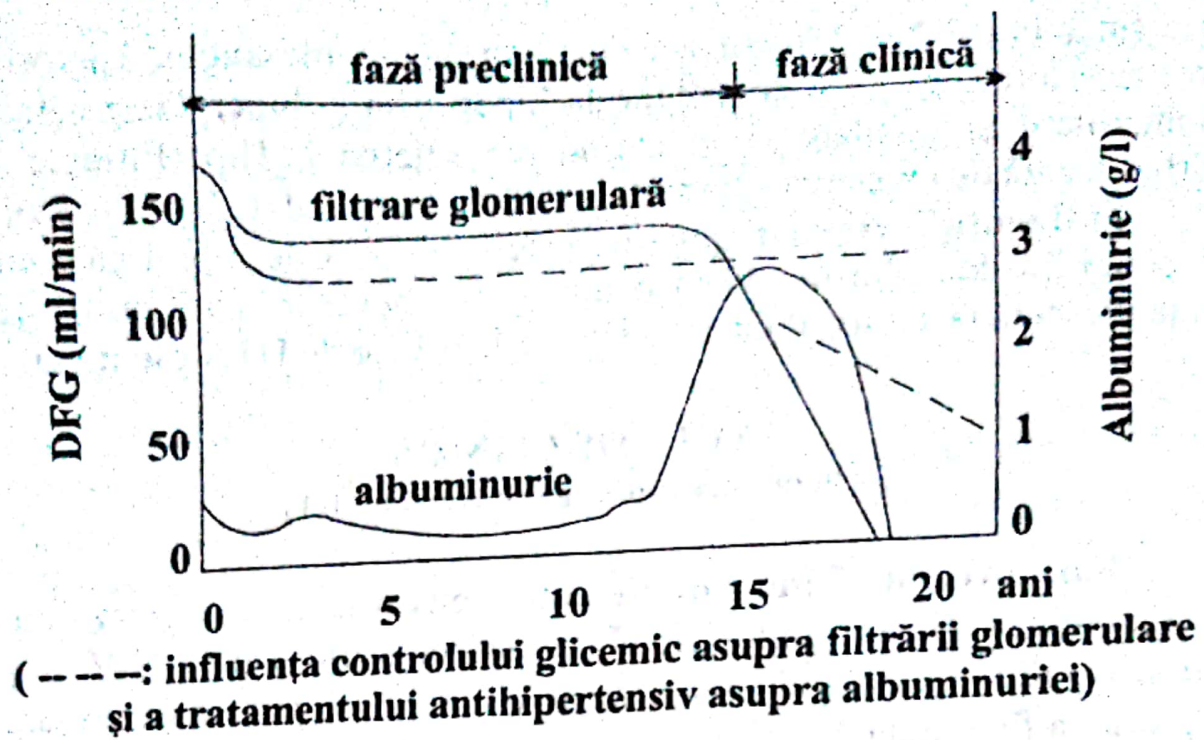


FIG. 1-1. Profilul evolutiv al nefropatiei diabetice

Faza de nefropatie învederată este caracterizată printr-o proteinurie neselectivă permanentă $> 0,3$ g/zi. Este prezentă în mod constant o retinopatie. Această fază se însoțește de o HTA la 50 - 75% din pacienți și determină insuficiență renală terminală în mai puțin de 10 ani. Scăderea DFG este de ordinul a 1 ml/min și pe lună. Proteinuria tinde să crească, dar sindromul nefrotic interesează mai puțin de 1 pacient din 4.

Faza de insuficiență renală este marcată de o scădere a nevoilor de insulină sau sulfamide hipoglicemiante, eliminate pe cale renală. Biguanidele trebuie deci contraindicate. Toleranța azotemiei este adeseori mediocră, datorită complicațiilor degenerative asociate: neuropatia vegetativă agravează tulburările digestive și favorizează hipotensiunea ortostatică sub tratament antihipertensiv; hiporeninism-hipoaldosteronismul favorizează accidentele hiperkaliemice și acidoza; neuropatia periferică severă și complicațiile vasculare sînt invalidante. Mortalitatea în dializă este superioară celorlalte cauze de IRC, datorită complicațiilor cardiovasculare: în Europa, supraviețuirea este de 40% la 5 ani.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL: ALTE NEFROPATII

Problema se pune în caz de proteinurie, sindrom nefrotic sau insuficiență renală, la un diabetic recent. Indicația de puncție biopsie renală trebuie reținută dacă durata de evoluție este mai mică de 5 ani, dacă nu există o neuropatie, în caz de hematurie asociată, sau dacă progresia IR este rapidă. Dar, în DNID, lunga preexistență a anomaliilor metabolice face ca aprecierea duratei de evoluție să fie delicată. PBR efectuată în aceste situații evidențiază o nefropatie nediabetică în 10% din DID și în aproape 30% din DNID.

COMPLICAȚII ȘI FACTORI DE AGRAVARE

Infecția urinară, frecvent paucisimptomatică, este favorizată de glicozurie, anomaliile evacuării vezicale secundare neuropatiei vegetative și insuficiența renală. Infecția ascendentă poate conduce la complicații majore: pionefroză, abcese renale, necroză papilară.

Stenozele ateromatoase ale arterelor renale agravează HTA și insuficiența renală. Ele se pot complica cu o tromboză. Recidiva este relativ precoce după angioplastie. Contribuie la apariția lor anomaliile lipidice, hipertrigliceridemia și creșterea apoproteinei B.

Chiar și când creatininemia este încă normală, nefropatia înverdată crește riscul de accidente din IRA după administrarea de produse de contrast iodate sau de AINS.

TRATAMENT

Tratamentul se bazează pe controlul anomaliilor metabolice și hemodinamice. El poate fi instituit cu titlu preventiv, sau după apariția nefropatiei, pentru a-i încetini evoluția.

Euglicemia trebuie să fie precoce și durabilă, evaluată printr-un nivel al hemoglobinei Alc < 7,5%: mijloacele de realizare sînt reprezentate de autosupravegherea glicemică, injecțiile multiple (seringistilou), pompe portabile.

Tratamentul antihipertensiv este necesar la valori > 140 / 90 mm Hg, așa cum se întîlnesc în cadrul HTA esențiale. Este stabilit faptul că

acest tratament încetinește progresia nefropatiei învederate, indiferent de tipul diabetului și de medicamentul folosit. Mai recent, s-a pus problema dacă acest tratament trebuie instituit la pacienții cu microalbuminurie și normotensivi, în scopul prevenirii evoluției spre nefropatia învederată, prin menținerea valorilor tensionale la un nivel scăzut, și dacă anumite antihipertensive au un efect protector particular în această privință. *Inhibitorii enzimei de conversie* diminuează proteinuria sau microalbuminuria, parțial independent de efectul lor asupra TA, dar sînt delicat de manevrat în insuficiența renală, în cadrul căreia pot crește valorile creatininei și kaliemiei. Administrarea lor este fără risc în stadiul de nefropatie debutantă, cînd diminuează riscul de evoluție spre o nefropatie învederată. Efectele *antagoniștilor calcici* asupra proteinuriei sau microalbuminuriei sînt mai puțin omogene, dar o acțiune protectoare față de hipertrofia glomerulară nu poate fi exclusă. *Betablocantele* nu prezintă un interes particular, dar pot agrava hiperglicemiile. *Diureticele* pot degrada echilibrul glicemic și profilul lipidic, cu o influență nefavorabilă asupra mortalității cardiovasculare. Totuși, în stadiul de sindrom nefrotic sau de insuficiență renală, diureticele de ansă sînt adeseori indispensabile. Diureticele economizatoare de K sînt rapid contraindicate. *Alfablocantele* ameliorează parametrii lipidici, dar efectul lor asupra proteinuriei sau asupra evoluției nefropatiei este încă insuficient cunoscut. Ele agravează hipotensiunea ortostatică.

Celelalte măsuri sînt susceptibile de a influența riscul de insuficiență renală sau de complicații cardiovasculare: restricție protidică alimentară la 1 g/kg/zi (care diminuează, de asemenea, și proteinuria), tratament dietetic și tratament medicamentos al anomaliilor lipidice, oprirea fumatului.

Tratamentul de supleere prin epurare extrarenală este adeseori început precoce datorită proastei toleranțe clinice a IRC: hemodializa, dializa peritoneală sau, uneori, transplantul „d'emblée”, sînt utilizate în funcție de caz. Supraviețuirea funcțională a unei grefe renale este limitată de anomaliile vasculare și de persistența diabetului, agravat prin corticoterapie. Dublul transplant simultan rinichi + pancreas reprezintă un răspuns la această problemă, dar rămîne la îndemîna doar a cîtorva echipe experimentate.

RINICHIUL ȘI INSUFICIENȚA CARDIACĂ

A. MERCATELLO

Modificările funcției cardiace au răsunet asupra rinichiului, căci acesta este principalul sediu de reglare a volumelor lichidiene. Dar modificările în repartitia lichidelor nu sînt singurele anomalii întîlnite în cursul bolilor cardiace.

Astfel, glomerulonefritele pot fi asociate cu endocardite infecțioase și cu boli de sistem cu manifestări cardiace. Mult mai rar, decompensările cardiace foarte severe sînt însoțite de o insuficiență renală cu oligoanurie, creșterea creatininei și ureei serice, hiponatremie și creștere ponderală. Acest sindrom rezistent la diuretice se ameliorează odată cu recuperarea funcției miocardice. Cel mai frecvent, modificările funcției renale sînt reprezentate de o diminuare a excreției sodate, ceea ce antrenează o creștere a volumului lichidelor extracelulare. În această situație, filtrarea glomerulară este conservată, ceea ce diferențiază acest tablou de precedentul.

Consecințele renale ale modificărilor funcției cardiace sînt importante și încă incomplet elucidate. Mai multe mecanisme sînt implicate, cu scopul inițial de a menține debitul cardiac. Scăderea debitului cardiac este însoțită de o scădere a fluxului sangvin renal și a „volemiei efective” (de deosebit de volemia reală intravasculară). Această scădere a debitului cardiac determină o stimulare a baroreceptorilor arteriali (carotidieni și renali), ceea ce are drept consecință activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), a ADH-ului, a prostaglandinelor (PGs) vasodilatatorii și a sistemului simpatic. SRAA, simpaticul, catecolaminele și PGs își combină acțiunile pentru menținerea filtrării glomerulare, atunci cînd fluxul sangvin renal este scăzut. Creșterea fracției filtrate (raportul între filtrarea glomerulară și fluxul plasmatic renal) determină o creștere a presiunii oncotice în artera eferentă, ea însăși responsabilă de o reabsorbție crescută de apă și Na la nivelul tubului proximal. Creșterea secreției de aldosteron și ADH determină o creștere a reabsorbției distale a apei și a Na. Această retenție hidrosodată are drept scop menținerea presiunilor de umplere a cordului, pentru a se încerca asigurarea, conform legii Starling, a unui debit cardiac suficient

pentru oxigenarea ţesuturilor. Dimpotrivă, creşterea presiunii auriculare stimulează secreţia de factor atrial natriuretic, al cărui efect este contrar celorlalţi hormoni, avînd o tendinţă de a elimina Na. Se stabileşte astfel un echilibru fragil al acestor diferiţi factori, care poate fi rupt printr-o nouă modificare a funcţiei cardiace, sau printr-o intervenţie terapeutică. În perioada stabilă, echilibrul fiind obţinut, aceşti hormoni au niveluri plasmatiche apropiate de valorile fiziologice, cu preţul unei creşteri a volumelor extracelulare.

Pe alt plan, retenţia hidrosodată asociată creşterii presiunii venoase centrale, consecutive proastei funcţionări cardiace, este responsabilă de o stază lichidiană în sectorul interstiţial extravascular. Saturarea vaselor limfatice se traduce prin constituirea edemelor.

În clinică, există o corelare pozitivă între nivelul ureei şi activitatea reninei plasmatică şi o corelare negativă între aceşti 2 parametri şi importanţa hiponatremiei. În practică, natremia este un parametru predictiv al nivelului de activitate al sistemelor renină-angiotensină şi simpatic în insuficienţa cardiacă, şi deci al gradului de decompensare cardiacă.

Tratamentul acestor stări de hiperhidratare este dificil şi necesită de fapt reîntoarcerea la o hemodinamică subnormală. Datorită mecanismelor descrise anterior, cantitatea de apă şi Na care ajunge la nivelul tubului distal este foarte redusă, explicînd relativa ineficacitate a diureticelor în anumite insuficienţe cardiace decompensate. Inhibitorii enzimei de conversie pot ameliora filtrarea glomerulară, prin efectul lor vasodilatator, mai ales dacă sînt utilizaţi împreună cu un diuretic puternic, precum furosemidul. Ei trebuie manipulaţi cu precauţie, cu scopul de a nu scădea prea rapid presiunea de perfuzie renală.

RINICHIUL ŞI INSUFICIENŢA HEPATICĂ

A. MERCATELLO

Afectările hepatice grave sînt însoţite de modificări renale, care pot fi organice sau funcţionale.

O glomerulonefrită membranoproliferativă cu depozite de IgA submembranoase sau, mult mai rar, o glomerulonefrită intercapilară cu

depozite de IgA, pot fi asociate cirozelor. Tabloul clinic este variabil, de la o simplă proteinurie, pînă la un sindrom nefrotic. Hepatitele virale sînt de asemenea însoțite de glomerulonefrite extramembranoase sau membrano-proliferative cu depozite de imunoglobuline, de prezența complementului și a antigenului HBs în glomeruli, în 20% din cazuri. Tabloul clinic este variabil, existînd adeseori un sindrom nefrotic.

În cursul periarteritei nodoase asociate cu Ag HBs, se pot întîlni leziuni de vascularită.

Dar modificarea cea mai frecventă o constituie tabloul de IRA funcțională, denumită „sindrom hepatorenal”. Acest sindrom este definit prin apariția brutală a unei insuficiențe renale cu stigmatul biologic caracteristic IRA funcționale. Celelalte etiologii de IRA la cirotic (infecții, intoxicații, hemoragii, medicamente) trebuie eliminate. Expansiunea volemică nu ameliorează funcția renală, diferențiind astfel sindromul hepatorenal adevărat (în care presiunea venoasă centrală este adesea crescută) de simpla depleție hidrosodată în cadrul căreia diureza se reia după rehidratare. Această situație clinică este gravă, căci un mare număr de bolnavi decedează nu ca urmare a IRA, ci, mai ales, drept urmare a progresiei insuficienței hepatice (comă, tulburări de coagulare, hemoragii digestive). În mai puțin de 20% din cazuri, evoluția este favorabilă sub tratament simptomatic. Această IRA este esențialmente funcțională, căci un rinichi prelevat de la un pacient cu sindrom hepatorenal își recapătă o filtrare glomerulară satisfăcătoare după ce este greșat la un primitor cu funcții hepatice normale, iar o grefă hepatică restabilește funcția renală la un bolnav cu sindrom hepatorenal.

Mecanismele fiziopatologice ale acestor modificări funcționale renale nu sînt cunoscute în totalitate. Se pare că blocajul circulației sangvine hepatice determină o retenție de Na pe 2 căi: una directă, consecutivă hipertensiunii intrahepatice (cale nervoasă simpatică), iar cea de-a doua indirectă, prin modificările hemodinamice generale consecutive sechestrării sangvine splanhnice și alterărilor metabolice legate de insuficiența hepatică. Există o stimulare a sistemului nervos simpatic și a secrețiilor hormonale: SRAA, ADH, factor natriuretic atrial și PGs. Ca și pentru modificările renale determinate de schimbările funcției cardiace, se stabilește un echilibru fragil între substanțele vasodilatatoare și cele vasoconstrictoare, al cărui scop este de a menține debitul sangvin renal și filtrarea glomerulară. Aggravarea funcției hepatice, sau introducerea unor

medicamente care influențează un element al echilibrului (inhibitor de enzimă de conversie, AINS, produse de contrast iodate), decompensează funcția renală.

În practică, măsurarea capacității de excreție a unei încărcături hidrice permite diferențierea a 2 grupuri de pacienți:

- acei care elimină $> 20\%$ din încărcătură în 5 ore;
- acei care nu elimină 20% din încărcătura hidrică în 5 ore, cu prognostic vital sumbru (< 1 an).

Tratamentul sindromului hepatorenal este dificil. În afara unui tratament simptomatic, practicarea unui șunt Le Veen peritoneoatrial permite ameliorarea funcției renale, dar fără creșterea duratei medii de supraviețuire, datorită progresiei afectării hepatice. Mai recent, au fost obținute anumite succese în sindromul hepatorenal, prin utilizarea de doze mari de PGE2 de sinteză. Dar aceste observații trebuie confirmate.

INSUFICIENȚA RENALĂ CRONICĂ

INSUFICIENȚA RENALĂ CRONICĂ

A. CAILLETTE

DEFINIȚIE

Insuficiența renală cronică (IRC) corespunde unei diminuări progresive și ireversibile a funcțiilor excretorii și endocrine ale rinichiului, datorată distrucției unui anumit număr de nefroni, indiferent de procesul lezional. Filtrarea glomerulară (FG), și deci clearance-urile de creatinină și uree, scad. Gradul IRC va fi interpretat în funcție de vîrstă, avîndu-se în vedere distrucția fiziologică a unui anumit număr de nefroni, prin îmbătrînire.

Reducerea nefronică poate fi mai mult sau mai puțin intensă și rapidă. Consecințele sale sînt practic nule, pînă la o FG de ordinul a 30 ml/min, datorită adaptării nefronilor sănătoși la deficitul funcțional. Totuși, încă din momentul instalării reducerii nefronice, există o progresie ineluctabilă a IRC, independentă de procesul lezional, pînă la un stadiu în care un tratament de supleere trebuie indicat (< 5% din nefroni restanți). Viteza de progresie poate fi redusă prin instalarea unui tratament conservator adaptat.

FIZIOPATOLOGIA IRC

Reducerea nefronică

IRC este caracterizată printr-o scădere a numărului de nefroni funcționali (atenție la „falsurile” din amiloidoză și polichistoză ...).

Adaptarea glomerulo-tubulară

Pînă într-un stadiu foarte avansat de IRC, în ciuda reducerii nefronice, rinichiul rămîne capabil să asigure funcțiile de excreție și de menținere a echilibrului mediului intern, grație compensării asigurate de nefronii sănătoși, a căror funcționare va fi modificată: creșterea FG, adaptarea funcțiilor tubulare. În anumite cazuri, eliminarea unei substanțe nu se poate face decît cu prețul creșterii nivelului său seric.

Anomalii metabolice din IRC**□ Metabolismul azotat neprotidic**

IRC determină o acumulare a deșeurilor azotate: uree, creatinină, acid uric, prin scăderea filtrării glomerulare:

- *Ureea*. Eliminarea sa în cursul IRC se face proporțional cu creșterea nivelului său sangvin, dar ureea nu este un marker bun al reducerii FG:

- producția zilnică de uree este variabilă și crește cu aportul protidic, în stările de catabolism;
- pe de altă parte, ureea filtrată va fi reabsorbită cu atît mai mult cu cît diureza este mai scăzută.

- *Creatinina*. Producția zilnică de creatinină fiind stabilă, creșterea creatininemiei ar constitui o bună reflectare a reducerii FG. Totuși, secreția tubulară de creatinină crește tardiv, proporțional cu nivelul sangvin al substanței.

- *Acidul uric*. Uricemia va rămîne mult timp normală, pînă la o FG $<$ sau $= 20$ ml/min., datorită unei secreții tubulare. O hiperuricemie poate surveni în caz de hiperproducție sau de reabsorbție tubulară (indusă de o deshidratare).

□ Sodiul

Echilibrul sodat este menținut prin creșterea încărcăturii sodice filtrate la nivelul nefronilor intacti, cu scăderea reabsorbției tubulare: natremia va rămâne deci normală.

- O supraîncărcare hidrosodată poate apărea în stadiul terminal al IRC, în caz de aport sodat excesiv.

- Dimpotrivă, o depleție hidrosodată poate surveni în caz de aport sodat insuficient, sau de defect de reabsorbție tubulară, favorizată de existența unei nefropatii cu pierdere sodată (polichistoză renală, nefropatie interstițială cronică) și / sau agravată de utilizarea de diuretice.

□ Potasiul

Pînă într-un stadiu foarte avansat de IRC ($FG > 10$ ml/min.), adaptarea tubulară se face prin secreție și permite menținerea unei kaliemii normale. Totuși, echilibrul rămîne fragil, putînd surveni o hiperkaliemie periculoasă datorită unei erori dietetice (aport de potasiu), unei prize medicamentoase (diuretic antialdosteronic, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei ...), unei acidoze sau unei miolize.

□ Apa

În IRC survin foarte precoce tulburări de concentrare cu poliurie și nicturie, prin insensibilitate la ADH și diminuarea gradientului osmotic la nivelul zonei medulare renale. O hiperosmolaritate poate surveni în caz de aport hidric insuficient. Dimpotrivă, puterea de diluție se menține pînă într-un stadiu avansat de IRC ($FG > 5$ ml/min.): supraîncărcarea hidrică nu va fi întîlnită în mod obișnuit decît într-un stadiu absolut terminal de IRC.

□ Echilibrul acido-bazic

Este menținut pînă la o $FG > 25$ ml/min. Ulterior se instalează o acidoză metabolică, cu gaura anionică crescută în raport cu scăderea

amoniogenezei și acumularea de acizi organici. Riscul este reprezentat de agravarea osteodistrofiei renale, datorită mobilizării sistemelor tampon osoase.

□ Tulburări endocrine

În cursul IRC au fost observate:

- un deficit de sinteză de eritropoetină;
- un deficit de sinteză de 1-25-dihidroxicolecalciferol (1-25-(OH)₂-D₃) prin defect de hidroxilare în poziția 1 a 25-(OH)D₃. Se asociază o hiperparatiroidie secundară, reacțională la hipocalcemie și la hiperfosforemie;
- o activare a sistemului renină-angiotensină-aldosteron;
- o hiperlipidemie mixtă, mai ales de tip IV;
- o intoleranță la glucoză, prin insulinorezistență;
- o tulburare de utilizare a GH și a somatomedinei (IgF-1);
- o tulburare de adezivitate și de agregabilitate plachetară.

ETIOLOGIA ȘI EPIDEMIOLOGIA IRC

Prevalența IRC este apreciată prin numărul de pacienți care ajung în fiecare an la un tratament de supleere. Astfel, în Franța, în fiecare an, 70 de pacienți la 1 milion de locuitori ajung la IRC terminală (IRCT).

Etiologiile IRC sînt stabilite la pacienții ajunși în stadiul de IRCT (Registrul Asociației Europene de Dializă și Transplant, 1988):

- boli glomerulare: 24,1%;
- pielonefrite cronice și nefropatii interstițiale cronice: 19,2%;
- nefropatii vasculare și ereditare: 19,2% (din care polichistoza, 8,2%);
- boli vasculare renale: 10,5%;
- boli de sistem: 19,5% (din care diabetul, 13,1%);
- nefropatii cronice de etiologie nedeterminată: 14,4%;
- alte nefropatii: 3,2%.

De remarcat *îmbătrînirea* populației care ajunge în IRCT, frecvența crescută a *nefropatiilor de cauză vasculară și legate de diabet*.

SINDROMUL DE INSUFICIENȚĂ RENALĂ CRONICĂ

Sindromul uremic reprezintă ansamblul manifestărilor clinice și metabolice determinate de IRC. Rezultă din mecanisme multiple, precum retenția toxinelor uremice, perturbările hormonale, tulburări hidro-electrolitice. IRC rămîne mult timp asimptomatică și nu există valori biologice „fixe”, pornind de la care să se afirme apariția sindromului uremic.

Manifestări neurologice

☐ Afectări periferice

În stadiul avansat de IRC apare polinevrita uremică, în relație cu o afectare axonală cu demielinizare segmentară: la început latentă (scăderea vitezei de conducere nervoasă < 40 m/s), manifestările clinice clasice încep prin a fi observate la nivelul membrelor inferioare. Corectarea polinevritei printr-un tratament de supleere sugerează existența unui mecanism toxic în geneza acesteia.

☐ Manifestări centrale

Observate în stadiul terminal de IRC, adeseori prevenite prin tratamentul de supleere, ele asociază somnolență, tulburări de atenție, de memorie, de somn. Coma uremică a devenit excepțională.

Este important să fie distinși numeroșii factori care accentuează afectarea neurologică centrală: supradozarea medicamentoasă în scop psihotrop, accident vascular cerebral. În stadiul de dializă trebuie evocate encefalopatia aluminică (aluminiul din chelatorii de fosfor sau ai apei de dializă) sau sindromul de dezechilibru de dializă (edem cerebral după epurare extracelulară prea rapidă la finele primelor ședințe de hemodializă).

Tulburări digestive

Pot surveni:

- tulburări ale gustului;
- grețuri, vărsături în stadiul preterminal;
- hemoragii digestive în relație cu o esofagită, o gastrită sau o

duodenită erozivă, mai frecvente decât un ulcer gastroduodenal veritabil. Acestea sînt favorizate de tulburări ale hemostazei și sînt susceptibile să agraveze anemia din insuficiența renală. Ele constituie un factor suplimentar de apariție a IRC, antrenînd creșterea ureei sangvine;

- riscuri sporite de infecție cronică cu virus hepatitic B (deficit imunitar specific, expunere puternică la risc în serviciile specializate).

Tulburări hematologice

Se pot observa:

- o anemie normocromă, normocitară, prin deficit de eritropoietină, dar adeseori agravată de o carență marțială și/sau de o tendință hemoragică;

- anomalii funcționale plachetare, cu alungirea timpului de sîngerare;

- anomalii imunologice, cu scăderea imunității celulare și, de asemenea, cu reducerea imunității nespecifice, cu creșterea riscului de infecție bacteriană și virală.

Tulburări endocrine

Anomaliile cele mai frecvente sînt:

- o intoleranță la glucoză, favorizînd apariția leziunilor atero-matoase. Nivelul de insulină este normal sau crescut;

- scăderea nivelului de T3 prin defect de conversie al T4 în T3, fără hipotiroidie;

- tulburări funcționale gonadice:

- impotență la bărbat, prin insuficiență gonadică,
- anomalii ale ciclului menstrual, sterilitate, scăderea libidoului la femeie,

- creșterea prolactinemiei și a PRL-LH la cele două sexe.

Anomaliile funcției gonadice se corectează mai bine prin dializă decât prin transplant;

- tulburări lipidice: creșterea VLDL, cu hipercolesterolemie și hipertrigliceridemie;
- deficit de GH, cu tulburări de creștere și patologie osteoarticulară la copil.

Manifestări cardiovasculare

□ Hipertensiunea arterială (HTA)

- Se datorează:
 - unei stimulări a sistemului renină-angiotensină-aldosteron;
 - unui defect de excreție sodată.
- Ea depinde de tipul etiologic al nefropatiei și determină o agravare a IRC (mai frecventă în glomerulonefritele cronice decât în nefropatiile interstițiale cronice).

□ Pericardita

Pericardita uremică, devenită rară (căci este prevenită prin dializă), este o manifestare a IRCT. În fiziopatologia sa se discută despre o origine toxică dar, de asemenea, și despre rolul hiperparatiroidismului secundar. Clinica este fără particularități, iar tratamentul ei necesită uneori, în afara unei dialize eficiente, realizarea unei ferestre pericardice în caz de tamponadă. O pericardită prin supraîncărcare hidrosodată poate fi observată la subiectul dializat.

□ Insuficiența ventriculară stângă

Aceasta poate fi favorizată de supraîncărcarea hidrosodată, de HTA sau de hiperdebit (anemie, fistulă arteriovenoasă). Ea poate fi corectată prin controlul volumului extracelular și/sau prin dializă.

□ Ateromul accelerat

Se află la originea accidentelor ischemice coronariene și cerebrale (favorizate de HTA) și a arteriopatiei membrelor inferioare. Ateromul este primul factor de mortalitate a pacienților în IRC tratați prin dializă sau transplant.

Osteodistrofia renală

□ Fiziopatologie

Osteodistrofia renală (ODR) rezultă din perturbările complexe ale metabolismului fosfocalcic induse de IRC. Principalele leziuni observate reprezintă consecințele hiperparatiroidiei secundare:

- Înainte de apariția hipocalcemiei și hiperfosforemiei, sînt observate semnele de hiperparatiroidie, explicate prin scăderea nivelului de $1-25(\text{OH})_2\text{D}_3$, al cărui efect frenator asupra paratiroidelor dispăre.

- Într-un stadiu mai avansat de IRC, se constituie o hiperfosforemie intermitentă, apoi permanentă. Ea determină o scădere a Ca ionizat și o accentuare a deficitului de $1-25(\text{OH})_2\text{D}_3$, conducînd la o hipocalcemie netă care cauzează o hiperparatiroidie secundară francă, apoi terțiară. Scăderea reabsorbției fosforului poate permite corectarea bilanțului fosfocalcic pentru o perioadă îndelungată.

Leziunile de osteomalacie prin scăderea $1-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ și mobilizarea sistemelor tampon osoase datorată acidozei renale contribuie la ODR.

□ Clinică

Osteita fibroasă prin hiperparatiroidie are următoarele semne:

- clinice: dureri osoase, fracturi;
- biologice: hipocalcemie, hiperfosforemie, creșterea fosfatazelor alcaline, creșterea parathormonului;
- radiologice: resorbție subperiostică, eroziune periarticulară a articulațiilor interfalangiene distale, aspect „mîncat de cari” al bolții craniene;
- histologice: puncția-biopsie osoasă, cu studiu histomorfometric, după dublu marcaj cu tetraciclină, verifică diagnosticul (creșterea numă-

rului de osteoblaste și osteoclaste, viteza de mineralizare rămânând normală). Poate apărea o fibroză a cavităților medulare.

Osteomalacia

Este mult mai rară, frecvent asociată cu osteita fibroasă și uneori întâlnită în stadiul de dializă, datorită unei intoxicații cu aluminiu. Anomaliile observate sînt:

- clinice: dureri osoase, fracturi într-un stadiu foarte tardiv;
- biologice: hipocalcemie, hiperfosforemie, creșterea fosfatazelor alcaline, scăderea $1-25(\text{OH})_2\text{D}_3$, PTH normal;
- radiologice: transparență osoasă crescută, ștergerea trabeculației normale, fracturi subperiostice, striuri Looser-Milkman;
- histologice: puncția-biopsie osoasă evidențiază o creștere a țesutului osteoid insuficient calcificat, o scădere importantă a vitezei de mineralizare osoase, cu reducerea frontului de calcificare.

Calcificările metastatice

Ele survin cînd produsul fosfocalcic este crescut și corespund unor depozite de Ca și P în țesuturile moi, în țesuturile periarticulare (condrocalcinoză), în piele (prurit) și în vase. În cazurile extreme, ele formează pseudotumori fosfocalcice.

Osteoartropatia

Este observată mai ales la subiectul dializat, dar au fost raportate cîteva cazuri și în IRC nedializată. Este vorba despre depozite de amiloză cu beta-2-microglobuline în țesuturile moi sau în sinovialele marilor articulații. Acestea determină dureri sau o jenă funcțională, uneori tratabilă chirurgical (canal carpian).

CIRCUMSTANȚE DE DESCOPERIRE A INSUFICIENȚEI RENALE CRONICE

IRC este caracterizată prin latența sa, uneori extrem de prelungită (mai mulți ani sau zeci de ani).

□ Circumstanțe de descoperire

1° Fie sistematică, cu ocazia unui „bilanț de sănătate”, sau a unei vizite medicale profesionale;

2° Fie cu ocazia unui bilanț al bolii cauzale sau de evaluare a nefropatiei.

□ Parametri de urmărit

- *Semne ale nefropatiei:*
 - proteinurie, infecții urinare, hematurie, HTA.
- *Un simptom al sindromului uremic:*
 - *insuficiență renală simptomatică:* astenie, anorexie, crampe, grețuri, vărsături. Este situația cea mai frecventă: trebuie instituită dializa,
 - *insuficiență renală decompensată:* supraîncărcare hidrosodată, insuficiență ventriculară stângă, pericardită, complicații hemoragice. Dializa constituie o urgență.

CONDUITA ÎN FAȚA UNEI CREȘTERI A UREEI ȘI A CREATININEI

Se poate propune următorul demers:

□ Este vorba despre o IRC sau despre o IRA ?

Argumentele în favoarea caracterului cronic al IR sînt:

a) *clinice*

- istoricul nefrologic al pacientului, cu noțiunea de nefropatie veche,
- noțiunea de poliurie cu nicturie;

b) *biologice*

- anemie normocromă normocitară aregenerativă,
- hipocalcemie cu hiperfosforemie;

c) *radiologice*

- dimensiune mică a rinichilor, măsurată pe ASP, pe tomografii și/sau ecografie renală (cu excepția cazurilor particulare de IRC cu rinichi mari: polichistoză renală, amiloidoză, diabet),
- semne radiologice de osteodistrofie renală cu apariție tardivă.

□ Care este gradul de IRC și care sînt consecințele acesteia ?

a) *Măsurarea gradului de IRC.* Măsurarea gradului de IRC reprezintă aprecierea valorii filtrării glomerulare printr-un parametru ușor accesibil.

Trebuie reținute:

- ureea sangvină, care depinde de aportul proteic, de diureză și de o eventuală stare catabolică;

- creatininemia, care, chiar dacă nu depinde de aportul proteic, nu crește decât atunci când filtrarea glomerulară este scăzută cu 50%.

Clearance-ul creatininei pe 24 ore constituie parametrul care trebuie reținut pentru măsurarea funcției renale. O aproximare poate fi făcută plecând de la creatininemie, de exemplu prin utilizarea formulei Cockcroft-Gault (rezultat în ml/min.):

$$\text{Clearance - ul creatininei} = \frac{(140 - \text{vîrstă}) \times \text{greutatea}}{0,814 \times \text{creatininemia (micromol / l)}}$$

(de înmulțit cu 0,85 la femeie).

b) *Apresiasi consecințelor IRC:*

- consecințele clinice;
- consecințele biologice, cu o posibilă hipocalcemie, hiperfosforemie, anemie, hiperkaliemie și, mult mai tardiv, hiperuricemie, acidoză cu creșterea găurii anionice și scăderea bicarbonatemiei. Dimpotrivă, natremia, cloremia și glicemia rămân, în mod obișnuit, normale.

□ **Există un factor de agravare a IRC ?**

• *Depleția volemică*

Aceasta agravează IRC, prin scăderea fluxului sangvin renal, prin creșterea reabsorbției tubulare a ureei și prin creșterea rezistențelor vasculare periferice. Ea potențează eventualii factori nefrotoxici supraadăugați.

Depleția volemică este suspectată în caz de nefropatie cu pierdere de sare sau de polichistoză, în caz de tratament diuretic sau de regim strict fără sare, în caz de episod recent de diaree, de vărsături, sau în caz de stare febrilă.

Ea este confirmată de examene clinice (pliu cutanat, pierdere în greutate recentă, hipotensiune și tahicardii ortostatice) și paraclinice (hemoconcentrație, hipernatremie, natriureză scăzută).

Corectarea depleției volumice se efectuează printr-un aport sodat pe cale orală sau intravenoasă, cu o supraveghere strictă a presiunii arteriale, a greutății și a datelor biologice (natremie, natriureză).

• *Obstrucția*

Va fi suspectată prin căutarea unui glob vezical și prin tușeul rectal, mai ales la bărbat, într-un context de nefropatie obstructivă. Ecografia renală va confirma dilatarea și va preciza natura obstacolului.

• *Infecția*

Va fi evocată, mai ales, la o femeie cu antecedente de pielonefrită cronică și cu noțiunea de sindrom dureros unilateral febril. Examenelor paraclinice (ECBU, hemocultură, ecografie) vor confirma diagnosticul.

• *Hipertensiunea arterială*

Tratamentul HTA trebuie să constituie un obiectiv prioritar al tratamentului conservator.

Cazul particular al leziunilor arteriale ateromatoase va fi evocat într-un context de HTA de apariție sau cu agravare recentă, de agravare a IR la administrarea inhibitorilor enzimei de conversie sau de IR progresivă la subiectul în vârstă. Examenelor paraclinice cuprind examenul Doppler al arterelor renale, scintigrafia renală și arteriografia renală (indicația se discută în funcție de riscul toxic supraadăugat al substanței de contrast). Pot fi propuse ca tratament o angioplastie percutană sau un tratament chirurgical.

• *Insuficiența cardiacă congestivă*

Poate agrava foarte mult funcția renală.

• *Factori toxici medicamentoși*

Aceștia vor fi suspectați într-un context de IRC avansată, de deshidratare la un subiect în vârstă, în timpul administrării unor medicamente nefrotoxice sau noi, sau în cazul modificării recente a dozelor.

Diagnosticul se va baza pe evoluția funcțională renală după suprimare.

□ Care este etiologia IRC: există o cauză curabilă ?

În stadiul de IRC, diagnosticul etiologic nu are importanță decât pentru evidențierea unor cauze tratabile (toxice, obstructive sau boală de sistem).

• *La modul general, se pot reține totuși următoarele diagnostice:*

- *glomerulonefrită cronică*, în fața antecedentelor de proteinurie importantă ($> 1 \text{ g/zi}$), de hematurie, de HTA, ecografia evidențiind rinichi cu formă regulată și de dimensiuni reduse;

- *pielonefrită cronică*, în fața antecedentelor de infecție urinară, de pierderi sodate, uneori de HTA severă în caz de leziune unilaterală, de proteinurie cu nivel redus ($< 0,5 \text{ g/zi}$), de acidoză prin tubulopatie și, mai ales, de morfologie renală neregulată (cf. capitolul 4);

- *nefropatie vasculară*, în fața antecedentelor de HTA veche, a unei proteinurii de nivel scăzut. Diagnosticul diferențial cu o glomerulonefrită cronică poate fi dificil, iar uneori este necesară realizarea unei puncții-biopsii renale, dificil de efectuat în acest context. Efectul benefic al tratamentului hipotensiv asupra funcției renale reprezintă un argument bun în favoarea unei nefropatii de cauză vasculară;

- *polichistoză renală* în fața antecedentelor familiale și a aspectului ecografiei renale.

• *Printre cauzele care pot fi ameliorate printr-un tratament specific se înfîlnesc:*

- *nefropatiile obstructive și nefropatiile urologice* (reflux vezico-ureteral), deși beneficiul unei corecții tardive a unui reflux este discutabil;

- *boli vasculare renale*;

- *nefropatiile toxice*, mai ales nefropatii interstițiale cronice la analgetice sau intoxicații cu plumb ameliorate de oprirea toxicului;

- *nefropatiile metabolice*:

- *hiperuricemice*: parțial corectate de inhibitorii uricosintezelor și de alcalinizarea urinei,

- kaliopenice: necesitînd oprirea administrării de laxative, de diuretice sau de alți agenți responsabili,
- hipercalcemice cu nefrocalcinoză: hiperparatiroidie, sindrom Burnet, intoxicație cu vitamina D sau alte cauze de hipercalcemie,
- diabetică, a cărei încetinire evolutivă poate fi obținută printr-un control bun al glicemiei;

- *bolile de sistem și/sau glomerulonefritele extracapilare*: lupus, sclerodermie, periarterită nodoasă, boala Wegener. Diagnosticul se bazează pe argumente clinice, biologice și, adeseori, histologice renale, care trebuie să fie suficient de **precoce** pentru a se putea lua o decizie terapeutică,

- *mielomul*: o chimioterapie adaptată este susceptibilă de a încetini progresia IR.

□ Care va fi tratamentul conservator ?

Evoluția spontană a IRC se face către agravare progresivă, pînă în stadiul terminal, cînd trebuie instaurat tratamentul de supleere. Aceasta poate fi încetinită printr-un tratament conservator adaptat.

• *Încetinirea vitezei de progresie a insuficienței renale*

Viteza de progresie depinde de diferiți factori, precum:

- natura evolutivă a nefropatiei inițiale;
- prezența factorilor de progresie independenți de etiologie, care sînt accesibili tratamentului conservator.

Acțiunea asupra unor factori hemodinamici glomerulari

Reducerea presiunii intraglomerulare prin:

- restricție protidică: începută atunci cînd $FG < 50 \text{ ml/min}$, aportul protidic recomandat fiind de $0,8 \text{ g/kg/zi}$ (la valori inferioare există un risc de denutriție protidică). În toate cazurile, 50% din rația protidică trebuie asigurată de proteine cu înaltă valoare biologică, deci de origine animală. Eficiența tratamentului va fi supravegheată prin excreția ureei urinare pe 24 de ore ($1 \text{ g proteină ingerată} = 5 \text{ mM de uree}$);

- tratamentul medicamentos: actualmente sînt recomandați inhibitorii enzimei de conversie, al căror efect dilatator al arteriolei eferente a

glomerulului reduce hiperpresiunea intraglomerulară. Efectul lor benefic este demonstrat în nefropatia diabetică la debut, dar este încă insuficient demonstrat pentru IRC.

Tratamentul HTA

Controlul HTA este imperativ și trebuie să vizeze normalizarea tensională (TAS < 140 mm Hg, TAD < 90 mm Hg). Normalizarea se face adeseori cu prețul unei diminuări inițiale temporare a funcției renale. Medicamentele prescrise vor trebui să aibă o farmacocinetică cunoscută în IRC, puține efecte secundare (hiperuricemie, hiperkaliemie, hiperlipemie) și o bună toleranță renală.

- Restricția sodată constituie regula, cu excepția nefropatiilor cu pierdere de sare.

- Printre medicamentele utilizabile se numără:

- diureticele: exclusiv diuretice de ansă. Efectul lor antihipertensiv devine modest în stadiul de IRC avansată dar, prin depleție sodată, ele potențează efectul altor mijloace terapeutice,
- inhibitorii enzimei de conversie: cu riscul de agravare a IRC în caz de leziuni vasculare, stenoza de arteră renală sau depleție sodată, utilizarea lor va fi prudentă la vîrstnicii cu sufluri vasculare și asimetrie renală,
- beta-blocantele, capabile să determine o creștere a creatininemiei prin scăderea fluxului plasmatic renal și o hiperlipemie, pot fi prescrise în IRC,
- blocantele de Ca,
- hidralazina și alfa-blocantele,
- antihipertensivele centrale,
- vasodilatatoarele periferice: *minoxidilul* poate fi prescris în caz de HTA refractară, cu prudență (toleranță mediocră și efecte secundare dezagreabile - hirsutism).

• *Tratamentul și consecințele metabolice ale insuficienței renale*

Aportul caloric

Trebuie să fie normal, cu scopul de a nu denutri pacientul: 35 - 45 calorii/ kg/zi, ținînd cont de restricția protidică.

Apa și electroliții

- *Apa.* Aportul de apă trebuie să fie de 1-2 l/zi: pacienții trebuie să bea în funcție de sete, cu scopul de a avea o diureză de 1.5 - 2 l/zi.

- *Aportul sodat* va fi de ordinul a 4 g/zi, crescut în caz de pierdere de sare și redus în caz de HTA, edeme sau aport de bicarbonat de Na.

- *Aportul de Na.* În IRC evoluată acesta trebuie să fie foarte redus, prin restricția pentru fructe seci, fructe proaspete, ciocolată, legume. Orice medicament capabil să inducă o hiperkaliemie (antialdosteronice, acidifiante, inhibitori de enzimă de conversie) va fi evitat. În caz de hiperkaliemie rezistentă, sînt indicate rășinile schimbătoare de ioni (*kayexalat* sau *calciu sorbisterit*).

- *Acidoza metabolică.* Bicarbonatul de Na (2 - 4 g sub formă de gelule sau de apă bicarbonată) va fi prescris dacă rezerva alcalină este < 15 mM/l. În caz de restricție sodată, o soluție Tham fără Na (*Alcafor*: 4 - 8 g/zi) este preferabil a fi administrată.

- *Hiperuricemia*, neglijabilă în absența crizelor de gută, sau dacă uricemia este < 600 microM/l, se va trata prin uricoinhibitori.

• *Tratamentul preventiv al osteodistrofiei renale*

Tulburările metabolismului fosfocalcic trebuie corectate foarte precoce:

În stadiul de IRC la debut, sau moderată (clearance de creatinină de 80 - 40 ml/min.):

- scăderea aportului de fosfor;
- aport de Ca sub formă de carbonat de Ca, 3 - 6 g/zi;
- interesul vitaminei D în acest stadiu al IRC nu a fost demonstrat.

În stadiul de IRC evoluată (clearance de creatinină < 30 ml/min.):

- controlul fosforemiei ($< 1,5$ mM/l):

- prin tratament dietetic,

- prin chelatori de fosfor: de preferat sărurile de Ca (carbonat sau acetat), în doză de 6 - 10 g/zi, după mese, față de gelurile de Al;

- controlul calcemiei (prin săruri de Ca)

- aport de vitamină D: 1-25(OH)₂D₃ (calcitriol): 0,25 - 0,5 micrograme/zi, sau 1-alfa-calcidol: 0,25 - 1 microgram/zi, mai eficiente decît 25(OH)₂D₃.

Supravegherea calcemiei, fosforemiei, a produsului fosfocalcie și a parathormonului (fracția intactă) permite adaptarea posologică.

• *Tratamentul anemiei*

- Primele etape vor fi reprezentate de reducerea prelevărilor sangvine, tratamentul unei carențe de Fe sau de acid folic.

- Apoi, dacă Hb rămâne < 80 g/l, sau dacă toleranța cardiovasculară este mediocră, se va recomanda eritropoietina, în doză de 150 unități/kg/săptămână, repartizată în 3 injecții s.c. sau i.v. Această posologie va fi adaptată pe un interval de 6 - 8 săptămâni.

- Transfuziile trebuie evitate (risc de imunizare anti-HLA), iar dacă sînt imperative, se vor efectua cu constituenți de sînge deleucocitați.

• *Diverse*

Utilizarea medicamentelor în IRC trebuie să fie prudentă și adaptată gradului acesteia.

IRC ȘI MEDICAMENTELE

□ În IRC se modifică eliminarea renală a numeroase medicamente, cu risc de acumulare

Diversele funcții ale rinichiului implicate în eliminarea medicamentelor sînt:

- filtrarea glomerulară, pentru fracția liberă nelegată de proteinele plasmatice. Regulile de adaptare posologică se elaborează după estimarea FG;

- secreția tubulară împreună, în special la nivelul tubului proximal, cu sistemul acizilor organici nespecfici, pot reduce prin competiție excreția unor medicamente, precum probenecidul, penicilina, metotrexatul;

- reabsorbția tubulară intervine mai ales asupra acizilor și bazelor slabe, prin fenomenul de difuzie neionică. Ea poate fi modificată prin variațiile pH-ului urinar: reabsorbție crescută a acizilor slabi (metotrexat, fenobarbital, salicilat) în mediu alcalin, și pentru bazele slabe (acebutolol, atenolon, chinină) în mediu acid.

□ De asemenea, vor fi modificate în IRC:

Absorbția medicamentelor, biodisponibilitatea, legarea de proteine plasmatice, volumul de distribuție, metabolismul hepatic, sensibilitatea la medicamente.

□ Astfel, regulile de adaptare posologică în funcție de gradul de IR, se pot rezuma:

- Anumite medicamente, cu eliminare extrarenală exclusivă, nu necesită adaptare posologică. Alte medicamente, cu eliminare renală exclusivă sau mixtă, necesită o adaptare la gradul de IRC, apreciat prin filtrarea glomerulară (estimată prin clearance-ul de creatinină, măsurat sau calculat prin formula Cokroft-Gault): semi-viața medicamentului crește în paralel cu reducerea FG.

- Pentru medicamentele cu viață lungă, doza inițială rămâne identică, dar dozele ulterioare vor fi spațiate și, eventual, reduse. Spațierea dozelor este echivalentă cu factorul de creștere a semi-vieții medicamentului în stadiul de IR.

- Pentru medicamentele cu viață scurtă este preferabil să se diminueze doza medicamentului, cu menținerea posologiei inițiale, fără a modifica spațierea prizelor, pentru a păstra un nivel terapeutic eficient.

- În toate cazurile, dozarea concentrației sangvine a medicamentului este importantă pentru orientarea posologică ulterioară.

- Indiferent de regula de adaptare aleasă, alegerea medicamentului trebuie să fie judicioasă: ideal, acesta trebuie să fie netoxic, iar eliminarea lui trebuie să fie cunoscută și, de preferință, nemodificată în IRC.

DIALIZA

Tratamentul de supleere instaurat în stadiul terminal de IRC permite actualmente o supraviețuire prelungită: supraviețuirile obținute sînt de 25 de ani prin aplicarea hemodializei, iar aplicarea dializei peritoneale permite o supraviețuire de 10 ani. De asemenea, tratamentul IRCT trebuie astăzi conceput ca o alternare a perioadelor în care se face apel la

diversele metode de supleere, transplantul neputînd fi actualmente considerat drept „vindecarea” IRC.

☐ Cînd se poate avea în vedere un tratament de supleere ?

Tratamentul de supleere trebuie început după eșecul tratamentului conservator:

- în fața semnelor clinice de sindrom uremic (tulburări digestive, astenie, supraîncărcare hidrosodată) rezistente la tratamentul conservator;
- În fața semnelor biologice (hiperkaliemie, acidoză metabolică necontrolată, uree > 50 mM/l). Nu există o valoare a creatininemiei decisivă pentru dializă, mai ales că aceasta depinde de masa musculară. Dar un clearance de creatinină < 5 ml/min. reprezintă o indicație formală de dializă.

☐ Există contraindicații ale dializei ?

Acestea sînt rare și, actualmente, se rezumă la deteriorarea funcțiilor superioare (independent de sindromul uremic). Dorința pacientului și avizul anturajului reprezintă un ajutor prețios pentru luarea deciziei de dializă.

☐ Pacientul este pregătit pentru tratamentul de supleere ?

Informația, furnizată de specialiștii nefrologi, suficient de precoce, va permite pacientului alegerea unui program de tratament adaptat modului său de viață.

Acesta va alege între realizarea unei fistule arterio-venoase efectuată cu cîteva săptămîni înainte de începerea hemodializei și plasarea unui cateter de dializă peritoneală cu 15 - 30 de zile înainte de începerea tratamentului. Bilanțul de pretransplant, cu înscrierea pe o listă de așteptare, se poate începe în acest moment. Se va efectua vaccinarea împotriva hepatitei B.

□ Principiile dializei

Indiferent de tehnica aleasă, dializa constă în realizarea de schimburi de-a lungul unei membrane semipermeabile, între sângele pacientului și un lichid de dializă cu compoziție cunoscută. Schimbările privesc moleculele mici (prin difuzie), moleculele medii (prin convecție), lichidele (în favoarea unui gradient de presiune (ultrafiltrare) hidrostatică în hemodializă sau osmotică în dializa peritoneală).

Se va efectua corectarea funcției de eliminare, incompletă, mai mult sau mai puțin selectivă, mai mult sau mai puțin intermitentă, dar nu și a funcțiilor endocrine (necesită tratament medicamentos).

• Hemodializa

În acest caz, epurarea este extracorporală. În interiorul hemodializatorului se găsește o membrană semipermeabilă, care separă 2 compartimente, în cadrul cărora se realizează o dublă circulație a sîngelui și a dializatului, permițînd schimbările.

Hemodializa necesită:

- un abord vascular: clasic, este vorba despre o fistulă arterio-venoasă pe antebrațul nedominant, sau despre un cateter venos central (jugular sau femural);

- o membrană de dializă, definită prin natura sa, suprafața sa, biocompatibilitatea sa, permeabilitatea la apă și la diverse substanțe, prin structura sa în cadrul hemodializatorului (capilare, plăci);

- un circuit sangvin extracorporal, cu linie, pompă (debit sangvin = 200 - 300 ml/min) și un circuit al dializatului, fabricat extemporaneu printr-un generator cu apă tratată și concentrate de electroliți (debit de ordinul a 500 ml/min);

- aparate de control continuu al celor două circuite.

Hemodializa este un tratament intermitent, efectuat obișnuit de trei ori pe săptămîină, pînă la un total de 4-5 ore pe săptămîină (rareori 8 ore), în timpul căruia se asigură epurarea renală și pierderea excedentului ponderal apărut între două ședințe de dializă. Se pot realiza diferite modalități practice: dializă la domiciliu, autodializă pentru pacienții

autonomi care nu se pot dializa la domiciliu, dializă într-un centru spitalicesc pentru pacienții neautonomi.

Eficacitatea metodei este dovedită pe termen lung. Toleranța ședințelor este bună, de când s-a introdus folosirea tamponului bicarbonat. Anemia nu mai constituie o problemă, de când s-a început prescrierea eritropoietinei.

Limitările hemodializei sînt psihosociale (dependență, perturbarea vieții socioprofesionale), dietetice (restricție hidrică, de K și P), terapeutice (anticoagularea este imperativă) și economice (cost crescut).

Complicațiile sînt reprezentate de intoleranța în timpul ședinței și de trombozele și de infecțiile abordului vascular. Pe termen lung, morbiditatea cardiovasculară, infecțioasă și osteoarticulară (hiperparatiroidie secundară, amiloză cu beta-2-microglobuline) nu este neglijabilă.

• *Dializa peritoneală*

Este o dializă continuă: membrana peritoneală, foarte vascularizată, permite schimburile între sînge și dializatul infuzat în cavitatea abdominală, care este reînnoit în mod regulat.

Dializa peritoneală necesită un abord peritoneal (cateter), pungi de plastic suple (obișnuit de 2 l) care conțin un dializat +/- bogat în glucoză (agent osmotic), sisteme de conexiune performante între cateter și pungi, care limitează la maximum riscul infecțios.

După o instruire riguroasă (asepsie) de 8 - 15 zile, pacientul efectuează 3 - 4 schimburi de dializat pe zi, în funcție de funcția renală reziduală, cu o durată de stază minimă de 3 ore. El poate fi asistat de o infirmieră la domiciliu. Se pot realiza modalități de dializă peritoneală nocturnă cu dispozitive automate.

Avantajele sînt reprezentate de tehnica simplă a metodei, autonomia adeseori foarte apreciată, menținerea prelungită a unei funcții renale reziduale (diureză) și raritatea survenirii anemiei.

Complicațiile sînt reprezentate de infecțiile peritoneale, accesibile tratamentului medical, complicațiile mecanice (hernii) și de riscul de denutriție, datorită pierderilor protidice în dializat, dacă regimul hiperprotidic ($> 1 \text{ g/kg/zi}$ de proteine) nu este respectat.

TRANSPLANTUL RENAL

J.-L. TOURAINE

Transplantul unui rinichi uman a devenit o terapie curentă a IRC avansate. În fiecare an se realizează în Franța aproape 2 000 de transplanturi renale.

Acest tratament este complementar celorlalte tratamente ale IRC, dar în special dializei, deci este importantă organizarea, pentru fiecare bolnav, a unui tratament integrat al IR prin dializă și transplant.

SELECȚIONAREA DONATORULUI

Rinichiul poate fi prelevat fie de la un cadavru, fie de la un donator voluntar viu și înrudit. În acest ultim caz, este indispensabil să se certifice integritatea fizică a donatorului, compatibilitatea ABO și existența unei compatibilități HLA.

În cazul prelevării rinichiului de la un donator în stare de moarte cerebrală, s-a stabilit că trebuie ca vârsta donatorului să fie mai mică de 65 de ani și să nu existe nici o afecțiune care ar putea fi transmisă primitorului prin intermediul grefonului.

Compatibilitatea ABO este absolut necesară și este indispensabil ca „crossmatch-ul” între limfocitele donatorului și serul primitorului să fie negativ, indicînd astfel absența anticorpilor anti-HLA preformați la primitor, susceptibili de a distruge foarte rapid grefonul.

Atunci cînd sînt disponibili rinichi prelevați de la un cadavru și cînd nu există nici o obiecție medicală sau psihologică pentru prelevare, cei doi rinichi sînt grefați la doi bolnavi diferiți, înscriși în prealabil pe o listă de așteptare, alegerea fiind ghidată în special de grija de a asigura cea mai bună compatibilitate HLA posibilă între donator și primitor.

PREGĂTIREA PRIMITORULUI

Este vorba despre pregătirea bolnavului pentru ca transplantul să fie realizat cu cele mai mari șanse de succes posibile: deoarece mai persistă unele contraindicații, bolnavul va fi informat dacă poate fi grefat și cum trebuie să fie pregătit pentru aceasta, numai după efectuarea unui bilanț complet.

Bilanțul medical apreciază starea generală a bolnavului, riscurile operatorii, riscurile de apariție a unei complicații a tratamentului imunosupresor și cu corticoizi, riscurile de recidivă a nefropatiei inițiale. Hialinoza segmentară și focală, glomerulonefrita membrano-proliferativă și boala Berger pot recidiva pe grefon. Vîrsta primitorului nu reprezintă o veritabilă contraindicație, cu excepția celor peste 65 de ani; la cealaltă extremă a vieții, nou-născuții pot fi primitori, în ciuda dificultăților tehnice (volumul grefonului).

Complicațiile IRC și ale hemodializei pot necesita o pregătire medicală sau chirurgicală a bolnavului înainte de indicarea transplantului; este cazul hiperparatiroidiei importante, al osteomalaciei evolutive, al insuficienței cardiace, al manifestărilor anginoase, al denutriției. Căutarea unei hepatite cronice active cu virus B sau virus C este importantă și poate reprezenta o contraindicație, datorită agravării produse uneori de imunosupresie; bolnavii neimunizați împotriva virusului B trebuie neapărat să fie vaccinați, cu controlul titrului de anticorpi.

Starea rinichilor proprii ai primitorului va fi evaluată prin ecografie, uneori completată de arteriografie, iar starea vaselor iliace va fi analizată printr-o arteriografie care va permite alegerea tehnicii chirurgicale care va fi efectuată pentru implantul grefonului; o uretrocistografie retrogradă cu clișeu permicțional se va efectua pentru alegerea modului de implantare a ureterului grefonului.

Explorarea imunologică trebuie să includă grupajul eritrocitar, grupajul HLA, cercetarea anticorpilor citotoxici anti-HLA, care vor fi efectuate în mod repetat, mai ales după fiecare eventuală transfuzie. Acești anticorpi pot apărea în mod tranzitoriu sau durabil după transplant, sarcină sau transfuzie sangvină și este importantă cunoașterea varietăților acestor anticorpi și evoluția lor în timp, deoarece pot fi o cauză de eșec imediat al transplantului.

Evaluarea cantitativă și calitativă a imunoglobulinelor este utilă în acest stadiu, căci permite comparații cu starea de după transplant. De asemenea, sînt utile și diversele cercetări serologice, care privesc în mod special anticorpii anti-CMV și anti-EBV. O serologie HIV 1 sau 2 pozitivă reprezintă o contraindicație pentru transplant. Se mai efectuează serologiile pentru HTLV 1 și II, pentru sifilis, pentru hepatitele B și C, pentru toxoplasmoză și pentru alte eventuale boli infecțioase, în funcție de context.

Pregătirea imunologică a primitorului utilizează uneori transfuzii sangvine, cu scopul de a modifica într-un sens favorabil răspunsul imunitar al bolnavului și de a ameliora acceptarea ulterioară a grefonului. Această pregătire este actualmente repusă în discuție în anumite centre căci:

- rezultatele transplantului s-au ameliorat chiar și la subiecții netransfuzati, datorită noilor imunosupresoare;
- există un risc (foarte mic, dar niciodată nul) de transmitere virală și de imunizare anti-HLA care limitează posibilitățile ulterioare de transplant.

În afara acestui program definit de transfuzii preparatorii pentru transplant, anemia bolnavului de IR este tratată cu eritropoietină sau, atunci cînd este necesar, cu transfuzii de sînge deleucocitat, care are un risc scăzut de imunizare anti-HLA.

INTERVENȚIA CHIRURGICALĂ

După „lavajul” și conservarea grefonului într-o soluție adecvată și răcită la $+4^{\circ}\text{C}$, rinichiul este grefat în fosa iliacă dreaptă sau stîngă, ceea ce implică o anastomoză venoasă și o anastomoză arterială pe vasele iliace, apoi restabilirea continuității căii excretorii, prin implantarea ureterului în vezică, sau anastomoza căii urinare a grefonului cu ureterul primitorului.

Durata de ischemie rece, adică perioada dintre prelevare și grefare, trebuie să fie suficient de scurtă pentru a limita riscurile de necroză tubulară acută, dar ea poate atinge, în unele cazuri, 36 de ore sau chiar mai mult, fără ca funcționarea ulterioară a grefonului să fie compromisă.

La bolnavii diabetici, transplantul renal poate fi asociat în același timp cu un transplant de pancreas de la același donator, în cealaltă fosă iliacă a primitorului, sau cu o grefă de insule Langerhans.

TRATAMENTUL IMUNOSUPRESOR

În așteptarea unor metode aplicabile la om pentru inducția toleranței imunologice definitive, pentru moment este necesară diminuarea reacției imunitare față de grefon, printr-un tratament imunosupresor, prelungit pe termen indefinit.

La ora actuală, acest tratament asociază azatioprină, corticoizi (la cele mai mici doze posibile), ciclosporină (a cărei posologie este adaptată nivelului seric) și/sau alte chimioterapice imunosupresoare de apariție recentă. Se adaugă foarte frecvent, timp de 10 zile în stadiul inițial, un tratament cu anticorpi antilinfocitari de tip policlonal (SAL) sau monoclonal (OKT3).

Ansamblul acestor tratamente nu diminuează numai răspunsul față de antigenele grefonului, ci, într-o egală măsură, și anumite mecanisme de apărare antiinfecțioasă, de unde rezultă necesitatea unei profilaxii împotriva *Pneumocystis carinii* și a unei depistări foarte precoce a diverselor complicații infecțioase printr-o supraveghere sistematică.

REJETURILE DE GREFĂ

Există 3 tipuri de rejet al grefonului care amenință bolnavul și care pot compromite succesul transplantului.

Rejetul supraacut determină o degradare foarte precoce și rapidă a funcției renale; el este cauzat în principal de anticorpii preformați, iar tratamentul său este dificil.

Rejetul acut este frecvent după primele zile de la operație, manifestându-se printr-o alterare progresivă a funcției renale (creșterea creatininemiei) sau printr-o afectare mai brutală (anurie) însoțită de manifestări generale și imunologice; el este determinat de o imunizare în special celulară, apărută după transplant împotriva antigenelor grefonului; tratamentul lui este cel mai adesea eficient, cu revenirea la starea anterioară, datorită dozelor mari de corticoizi și/sau anticorpi antilinfocitari. Atunci

cînd episoadele de rejet acut se repetă, prognosticul devine mai defavorabil.

Rejetul cronic apare mai tardiv, sub forma unei proteinurii, a unei HTA și a unei degradări progresive a funcției renale, care evoluează pe parcursul mai multor luni sau ani; mecanismul este mai puțin cunoscut decît cel al rejetului acut, iar tratamentul lui este mai puțin eficient. El este favorizat de o deficiență a supravegherii terapeutice. La ora actuală, rejetul cronic reprezintă una din principalele cauze de eșec al transplantului renal.

REZULTATELE TRANSPLANTULUI

În afara cazurilor extrem de favorabile de gemeni monoziгоți, rezultate excelente s-au obținut în grefele de rinichi între frate și soră ABO compatibili și HLA identici. Cu un tratament imunosupresor moderat, și deci cu prețul unor riscuri scăzute de complicații, bolnavii grefați în aceste condiții trăiesc, în 95% din cazuri, 10 ani după transplant, iar grefonul este funcțional în 90% din cazuri la acea dată.

În grefele haploidentice, plecîndu-se de la un donator viu voluntar, supraviețuirea bolnavului este de 92% la 10 ani, dar cea a grefonului nu este decît de 65%.

După o grefă de rinichi de cadavru, nivelul de supraviețuire a bolnavilor la 10 ani este de 90%, iar cel de supraviețuire a grefonului se situează între 55 - 65% pentru același interval de urmărire. Aceasta înseamnă că un număr notabil dintre pacienții grefați cu rinichi haploidentici, și chiar mai mulți dintre cei grefați cu rinichi de la cadavru, prezintă un rejet cronic ireversibil care compromite succesul pe termen lung al transplantului și impune, în numeroase cazuri, un al doilea transplant.

CONCLUZIE

În cursul ultimilor 30 de ani, transplantul renal s-a impus progresiv ca un tratament de elecție al IRC, permițînd ca bolnavii să beneficieze de o speranță de viață apropiată de normal, cu o calitate a vieții satisfăcătoare. Costul transplantului este inferior celui al hemodializei pe termen lung.

Totuși, trebuie subliniat faptul că rezultatele bune obținute se datorează alternării în timp a hemodializei și transplantului (cu reîntoarcere la hemodializă după un rejet cronic ireversibil și pregătirea unui nou transplant, atunci când acesta este necesar), în cadrul unui tratament integrat al IRC.

Sînt încă necesare progrese în ceea ce privește limitarea incidenței rejetelor cronice, diminuarea riscurilor de complicații (atunci când o înlocuire a tratamentului imunosupresor prelungit indefinit cu un tratament de inducție scurtă va fi realizabil la om), precum și în ceea ce privește creșterea accesibilității la organe (creșterea numărului de prelevări, sau dezvoltarea xenogrefelor), cu scopul de a scădea durata de așteptare a bolnavilor care solicită un transplant renal.

BIBLIOGRAFIE SUPLIMENTARĂ

Serii anuale

- MORRIS, P.J., TILNEY, N.L. - „Transplantation reviews.” W.B. Saunders, Philadelphia
- TERASAKI, P.I. - „Clinical transplants.” UCLA Tissue, Typing Laboratory, Los Angeles
- TOURAINE, J.L., TRAEGER, J., BETUEL, H., DUBERNARD, J.M., REVILLARD, J.P., DUPUY, C. - „Transplantation and clinical immunology.” Excerpta Medica, Amsterdam

Lucrări

- BURDICK, J.F., RACUSEN, L.C., SOLEZ, K., WILLIAMS, G.M. - *Kidney Transplant Rejection: Diagnosis and Treatment* (second edition). M. Dekker, New York, 1992
- CARPENTIER, A., FARGE, D. - *Transplantation d'organes*. Flammarion, Paris, 1992
- MORRIS, P.J. - *Kidney transplantation: principles and practice* (third edition). W.B. Saunders, Philadelphia, 1988

II

CANCEROLOGIE

COORDONATOR

L. ISRAËL

1

EPIDEMIOLOGIE ȘI PREVENIRE

L. ISRAËL, J.L. BREAU

Noțiunile care vor fi expuse în continuare sînt indispensabile pentru a clarifica deciziile terapeutice luate în orice cancer, oricare ar fi sediul acestuia. Necesitatea unei coordonări între chirurg, radioterapeut, specialistul de organ și oncologul medical nu este, după cum vom vedea, o clauză de stil. Ea se impune dacă se dorește ameliorarea rezultatelor acum și aici. Dar aceasta nu prezintă o utilitate decît dacă toate părțile implicate sînt la curent cu istoria naturală a tumorilor, cu biologia acestora în linii mari, cu posibilitățile fiecărei arme terapeutice și cu perioada optimă de aplicare a acesteia. Tocmai aceste aspecte generale vor fi tratate în cele ce urmează.

DATE EPIDEMIOLOGICE ȘI ETIOLOGICE

Epidemiologia cancerelor comportă două aspecte:

- Epidemiologia descriptivă studiază frecvența și repartiția diferitelor cancere.
- Epidemiologia analitică cercetează factorii etiologici ai diverselor forme de cancer.

EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVĂ

Aceasta stabilește „cartea de identitate” a cancerelor, luînd în considerație mai mulți parametri:

- *incidența*: numărul de cazuri noi observate pe o perioadă de timp și pentru o populație dată. Ea este obișnuit exprimată în numărul de cazuri noi pe an și la 100 000 de locuitori;

- *prevalența*: numărul de cazuri de cancer care există la un moment dat, pentru o populație definită;

- *Nivelul de mortalitate*: număr de decese legate de cancere, pe an și pentru 100 000 de locuitori.

Aceste date sînt furnizate în Franța plecînd de la certificatele de deces culese de DRASS și analizate de INSERM, de la registrele departamentale de cancere (actualmente în număr de 8 în Franța, 10% din populație) și de la ancheta permanentă a Federației centrelor de luptă împotriva cancerului.

Cancerul reprezintă a doua cauză de mortalitate în Franța, cu 140 000 de decese anuale, după bolile cardiovasculare. Ele reprezintă 28% și 20% din decese, respectiv, pentru sexele masculin și feminin. Între 35 - 65 de ani, cancerul reprezintă prima cauză de deces (40% din decese).

Mai puțin de 1% din cancere sînt observate înainte de vîrsta de 15 ani, mai mult de 50% dintre ele se observă după vîrsta de 65 de ani. Aceste variații de niveluri cu vîrsta necesită, pentru studii comparative între diferite țări sau zone geografice, niveluri standardizate pentru o populație de aceeași vîrstă.

Incidența este de 315 și 230 cazuri noi pentru 100 000 de locuitori, respectiv, la bărbați și la femei.

Nivelul de mortalitate în Franța este de 270 la sexul masculin (al 5-lea loc în lume) și de 125 la sexul feminin (al 28-lea loc în lume), pentru 100.000 de locuitori.

Nivelul de mortalitate în funcție de cancere

Figurile II-1 și II-2 arată evoluția din 1950 pînă în 1990 a mortalității în Franța, pentru cancerul cele mai frecvente, la bărbat și la femeie.

La femeie, mortalitatea a crescut în această perioadă pentru cancerul de sîn și de ovar și, mai recent, în ultimul deceniu, pentru cancerul bronhic. Mortalitatea prin cancer de col uterin și de stomac a scăzut.

La bărbat, mortalitatea a crescut pentru cancerul asociat fumatului, cu 300% pentru cancerul bronhic și mai puțin pentru cancerul ORL. Aceste cifre explică supramortalitatea observată la sexul masculin.

La bărbat, cancerul bronhic este neîndoiește prima cauză de mortalitate prin cancer, urmat de cancerul ORL și de cancerul de prostată. La femeie, cancerul de sân precede cancerul colorectal și cancerul de col uterin.

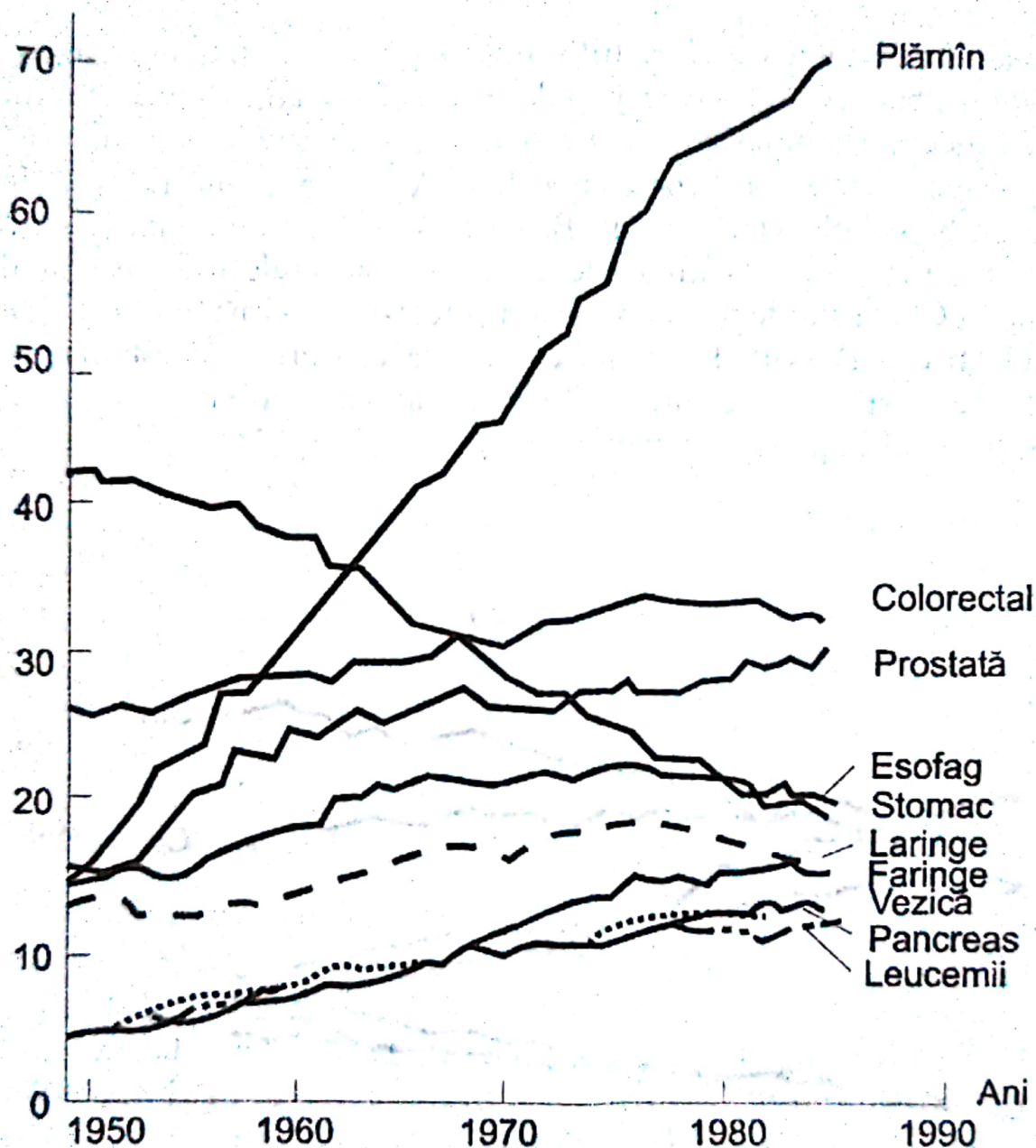


FIG. II-1. Nivelul de mortalitate pentru 100 000 de locuitori, sex masculin. După C. Hill, E. Benhamou, F. Doyon, R. Flamant, *Statistiques de santé*, INSERM, 1989

Totalul cancerelor bronhice, ORL și esofagiene reprezintă 38% din cauzele de mortalitate prin cancer la bărbat, iar totalul cancerelor de sân și ginecologice (uter, ovare) reprezintă 36% la femeie. Aceste cancere pot fi prevenite la bărbat, căci depind de un consum excesiv de alcool și de fumat iar la femeie cancerul de sân și de col uterin este accesibil unei depistări precoce.

- Studiul comparativ al variațiilor nivelurilor de mortalitate standardizate, între zone geografice și populații, a permis corelarea anumitor tipuri de cancer cu comportamente de viață sau cu factori infecțioși.

Frecvența ridicată a hepatoamelor în Africa a putut fi pusă în legătură cu hepatitele virale de tip B, cu aflatoxină, care contaminează cerealele și arahidele, în calitate de cofactor. Cancerule nazofarinxului observate în China sînt legate de virusul Epstein-Barr, virus implicat și în limfomul african Burkitt. Incidența crescută a cancerelor de stomac în Japonia este legată de obiceiurile alimentare (alimente afumate și, poate, paraziți prezenți în peștii consumați cruzi).

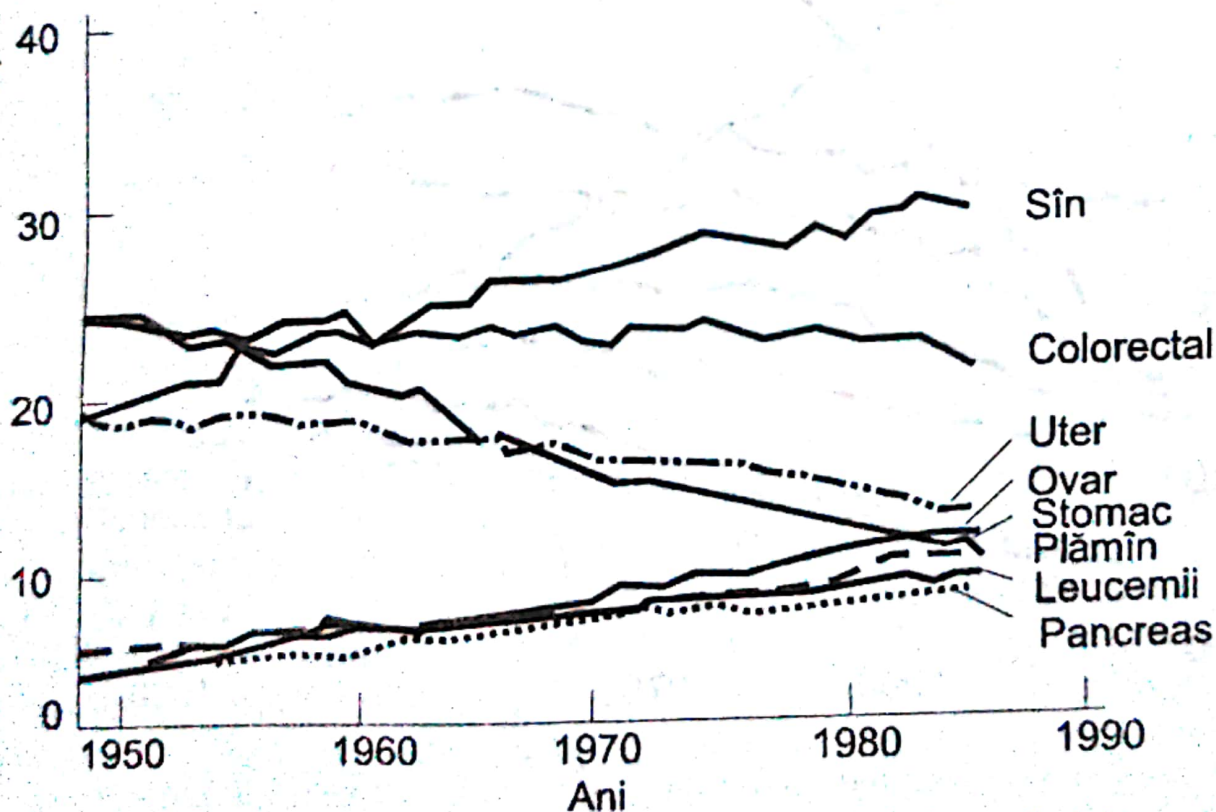


FIG. II-2. Nivelul de mortalitate pentru 100 000 de locuitori, sex feminin. După C. Hill, G. Benhamou, F. Doyon, R. Flamant, *Statistique de santé*, INSERM, 1989

Franța deține tristul privilegiu de a avea nivelul de mortalitate cel mai ridicat pentru cancerul cailor aerodigestive superioare și primul loc în Europa pentru cancerul de esofag, cu o netă predominanță în Normandia și Bretania.

- Studiul populațiilor migrante și al anumitor „secte” a permis, de asemenea, mai buna evidențiere a importanței obiceiurilor de viață ca și factori de risc pentru cancer.

Dacă în Japonia cancerul de sîn este de 5 ori mai puțin frecvent decît în Statele Unite, această diferență dispăre după cîteva generații la japonezii imigrați. Prin modificarea obiceiurilor alimentare, cancerul de stomac la japonezii imigrați în Statele Unite diminuează, în timp ce incidența cancerelor colorectale crește, pentru a ajunge, după cîteva generații, la un nivel similar cu cel al americanilor.

Riscul relativ de cancer legat de fumat, de alcool și de o alimentație bogată în proteine este redus la jumătate la adventiști și la mormoni, în raport cu populația americană care trăiește în aceleași regiuni. Acest fapt se află probabil în relație cu modul de viață strict al membrilor acestor secte. Riscul relativ al cancerelor fără relație cu modul de viață este însă identic și pentru aceste grupuri (cancerul sistemului nervos central, rinichiului, limfoamele).

Aceste studii epidemiologice comparative fac legătura între epidemiologia descriptivă și analitică.

EPIDEMIOLOGIA ANALITICĂ ȘI FACTORII ETIOLOGICI

Studiile epidemiologice prospective și retrospective au permis precizarea factorilor de risc pentru numeroase cancer.

Astăzi se admite că 90% din cazurile de cancer observate sînt secundare factorilor de mediu, în timp ce factorii de risc genetic nu sînt implicați decît în 10% din cancer.

Dintre factorii de mediu, modul de viață și comportamentele individuale sau sociale sînt implicate în mai mult de 90% din cancer, iar factorii exteriori independenți de un comportament individual, cancerul profesional, factorii geofizici sînt implicați în mai puțin de 10% din cazuri.

- *Tutunul*, sursă de hidrocarburi policiclice, principala fiind benzopirenul, este responsabil de 11 milioane de decese pe an în țările industrializate, prin cancer, boli cardiovasculare și insuficiență respiratorie asociată. În Franța, tutunul este responsabil de 70 000 de decese pe an, dintre care jumătate prin cancere bronhice, ORL și esofagiene. Actualmente, tutunul este incriminat în cancerul de vezică și ar putea fi implicat în cancerele de col uterin și de pancreas. R. Doll și R. Peto au estimat la 30% numărul de cancere legate direct de tutun.

- *Alcoolismul* este un cofactor care crește riscul de cancere induse de tutun, în special pentru căile aerodigestive superioare. Necarcinogen în sine, alcoolul favorizează penetrarea intramucoasă a hidrocarburilor. El este implicat în majoritatea hepatoamelor observate în Franța pe ciroze de origine etilică.

- *Obiceiurile alimentare* constituie un factor mai dificil de analizat, estimat a fi implicat în 30% din cancere. O alimentație bogată în proteine și în grăsimi animale saturate reprezintă un factor de risc recunoscut, nu numai pentru cancerele digestive, ci și pentru cancerele hormono-dependente. Alimentele afumate și bogate în nitrozamine sînt implicate în cancerul de stomac. Progresele realizate de metodele de conservare a alimentelor și o legislație mai strictă a aditivilor alimentari, au permis o scădere constantă a incidenței cancerului gastric, cu excepția Japoniei, unde modul alimentar este implicat.

- *Relația între comportamentul sexual și cancer* este mai ambiguă. Precocitatea raporturilor sexuale și multiparteneriatul sînt implicate în cancerul de col uterin. Papilomavirusurile, în special tipurile 16 și 18, sînt direct incriminate în leziunile displazice aflate la originea cancerului de col uterin și a cancerelor anale.

- *Melanomul malign* a înregistrat o creștere a incidenței în țările din nordul Europei. Această creștere este probabil în legătură cu o expunere intensă pe scurte perioade la razele ultraviolete, exemplu tipic de comportament social cu risc. Cancerele cutanate bazo- și spinocelulare sînt legate de o expunere cronică și prelungită la ultraviolete.

- *Cancerele profesionale* reprezintă, după estimări, 4 - 8% din cancere. Azbestul, responsabil de mezoteliom, pulberile de lemn, responsabile de cancere etmoidale, derivații de Ni și de Cr, responsabili

de cancer ale căilor respiratorii, clorura de vinil, responsabilă de hepatomele primitive, anilina, responsabilă de cancerul vezical, extracția minereurilor de radium, reprezintă principalii factori implicați. Riscul carcinogen este multiplicativ cu expunerea tabagică în cursul expunerii la azbest și la mineralele de uraniu.

- *Cancerale radio-induse*, sau secundare antimitoticelor reprezintă mai puțin de 1% din totalul cancerelor și sînt reprezentate mai ales de leucemii acute nelimfoblastice.

GENERALITĂȚI ASUPRA DEPISTĂRII PRECOCE ȘI A PREVENIRII

DEPISTAREA PRECOCE

Depistarea reprezintă căutarea și evidențierea unui cancer printr-un examen sistematic (test) înainte de apariția semnelor clinice.

Această depistare are drept scop tratarea cancerelor într-un stadiu mai puțin avansat, avînd în vedere o creștere a nivelului de vindecare și o scădere a nivelului de mortalitate.

- *Depistarea individuală* este solicitată de medicul generalist sau specialist sau, mai rar, solicitată de către însuși subiectul în cauză, în funcție de factorii de risc proprii.

- *Depistarea în masă* se adresează unei populații definite de mai multe mii de indivizi (populație trasă la sorți sau populație expusă la factori de risc particulari). Testul de depistare vizează să dicrimineze două subgrupe: un grup cu test negativ și un grup mai restrîns cu test pozitiv. Testul pozitiv nu semnifică certitudinea bolii, dar justifică examene complementare pentru a afirma sau a infirma existența acesteia. Această depistare necesită un program prestabilit, un buget și mijloace de realizare care sînt de resortul sănătății publice.

Testul sau examenul de depistare trebuie să fie: sensibil (să evite falsurile negative), specific (să evite falsurile pozitive), simplu (ușor realizabil fără vătămare fizică sau psihologică). Cancerul depistat trebuie

să fie frecvent și să poată beneficia de un tratament mai eficient sau mai puțin agresiv într-un stadiu puțin avansat. Depistarea trebuie să aibă un randament bun și un raport cost/eficacitate acceptabil. Beneficiul ei este evaluat în spor de morbiditate, de supraviețuire și de scăderea ratei mortalității pentru cancerule depistate.

Depistarea leziunilor cancerose infraclinice poate permite în același timp descoperirea unor leziuni precanceroase care pot face obiectul unui tratament preventiv.

Mijloacele de depistare

- *Clinice*: autoexaminarea sau examenul medical sînt mai curînd elemente ale diagnosticului precoce al cancerului, decît de depistare.
- *Radiologice*: mamografia este cel mai bun exemplu, fiind examenul cel mai performant în depistarea cancerului de sîn.
- *Endoscopice*: eficiente, dar prost acceptate și cu un cost crescut.
- *Anatomopatologice*: pentru a depista cancerul de col uterin, frotiul cervicovaginal reprezintă testul cel mai vechi și cel mai performant.
- *Biologice*: nu există un marker biologic care să aibă o sensibilitate și o specificitate suficiente pentru a fi utilizat eficient într-o depistare, cu excepția poate a dozării de PSA pentru cancerul de prostată.

Depistarea și localizările tumorale

- **Cancer de col uterin.** Acest cancer reprezintă un model pentru depistare. El este frecvent, curabil dacă este depistat într-un stadiu precoce printr-un examen simplu, realizabil de către orice medic, indolor, frotiul cervicovaginal. Eficiența sa în termeni de mortalitate este dovedită în țările unde este realizat în mod riguros: primul frotiu la vîrsta primelor raporturi sexuale, apoi un an mai tîrziu, iar în caz de normalitate, o dată la 3 ani pînă la vîrsta de 65 de ani, în absența unor factori de risc particulari. Examenul permite în plus și diagnosticarea leziunilor precanceroase.

Studiul citologic permite să se identifice și să se claseze displaziile în funcție de 3 stadii: ușoară, moderată sau severă, impunînd un examen complementar prin biopsie.

- **Cancer de sîn.** Autoexaminarea și examenul medical sînt mai cîrînd metode de diagnostic precoce decît de depistaj. Acesta din urmă se bazează pe mamografie, care permite punerea în evidență a imaginilor suspecte fără traducere clinică, justificînd o biopsie pentru a se diagnostică leziuni precanceroase, un cancer *in situ* sau un cancer invaziv într-un stadiu precoce. Se estimează la 30% reducerea mortalității prin realizarea regulată a unei mamografii la fiecare 2 sau 3 ani începînd de la vîrsta de 40 de ani, sau mai precoce în caz de antecedente familiale de cancer de sîn.

Alte cancere frecvente au făcut obiectul unor studii de depistare în masă:

- *Cancerale bronhice.* Depistările prin clișee toracice sau studii ale citologiei pe expectorație nu au adus vreo contribuție în termeni de mortalitate și de supraviețuire. Prevenirea primară prin lupta împotriva tabagismului este prioritară.

- *Cancerul colorectal.* Dezvoltarea de polipi benigni precede în 90% din cazuri apariția cancerelor. Supraviețuirea este net influențată de către un diagnostic și un tratament precoce. Colonoscopia este irealizabilă pentru o depistare în masă. Ea este rezervată supravegherii subiecților cu risc crescut (antecedente personale și familiale de polipi adenomatoși și polipoză familială). Testul Hemmocult (care detectează sîngele în materiile fecale) este un examen simplu de efectuat pentru pacient. În caz de pozitivitate, el trebuie completat printr-un examen endoscopic. În ciuda unei specificități și a unei sensibilități insuficiente, testul Hemmocult este cel care se pretează cel mai bine pentru o depistare în masă a cancerelor și a leziunilor precanceroase colorectale.

- *Dacă dozarea antigenului specific al prostatei (PSA) este sensibilă,* lipsa de specificitate a acestuia, cu un nivel crescut în 75% din adenomele prostatice, nu permite utilizarea dozării lui ca mijloc de depistare în masă a cancerului prostatic. Depistarea se bazează pe practicarea unui tușeu rectal în cursul oricărui examen clinic la bărbații mai vîrstnici de 60 de ani.

- *Examenul cutanat* regulat și atent ar permite depistarea cancerelor cutanate, cancere spino- și bazocelulare ale zonelor descoperite și melanoame maligne, în cursul fazei lor de extindere superficială.

Medicul generalist, ca și în cazul prevenției, are un rol la fel de important, dacă nu chiar mai important decât programele oficiale în această depistare.

STĂRI PRECANCEROASE

Stările precanceroase sînt anomalii tisulare care predispun pe termen mai mult sau mai puțin lung la apariția unui cancer. Ele sînt numeroase și variate, asociind leziuni histologice secundare unor factori carcinogeni externi, unor anomalii genetice și cromozomice transmise sau nu în manieră ereditară, care implică un risc crescut de cancer.

Leziunile tisulare cu leziuni histologice

Ele precedă cancerul noninvaziv (sau *in situ*) și, în mod secundar, cancerul invaziv. Sînt leziuni benigne, sedii ale unor cancere cu o frecvență mai mare decât țesutul normal corespunzător:

- *distrofie*: anomalie tisulară de origine metabolică;
- *displazie*: anomalie de maturare a unui țesut cu reînnoire rapidă;
- *metaplazie*: transformare morfologică și funcțională a unui țesut într-un alt țesut. Exemplu: metaplazia malpighiană a mucoasei bronhice;
- *hiperplazie*: creștere anormală a numărului de celule ale unui țesut, ale unui înveliș mucos;
- *tumoare benignă*: cu o tendință anormal de crescută de a evolua spre un cancer.

Ele pot fi decelate clinic atunci cînd sînt superficiale sau accesibile unui examen endoscopic. În funcție de organe, se disting:

Stările precanceroase ale pielii, cu riscuri fie de cancer bazo-, spinocelular sau de melanom malign: keratoză actinică, melanoză Dubreuilh a subiectului vîrstnic, nevi.

Stările precanceroase ale căilor aerodigestive superioare. Cele mai multe sînt legate de intoxicația alcoolo-tabagică (leucoplazie, eritroplazie, metaplazie malpighiană), altele sînt legate de anomalii anatomice (mega- și endobrahiesofag).

Stările precanceroase digestive: gastrită atrofică la nivelul stomacului, polipi, rectocolită hemoragică și boala Crohn rectocolică.

Stările precanceroase ale uterului:

- *col*: displazii depistate prin frotiul cervical, uneori secundare unor condiloame datorate unei infecții cu papilomavirusuri;
- *corp*: hiperplazie mucoasă.

Stările precanceroase ale sînului: hiperplazie epitelială a canalelor galactofore (papilomatoză) sau a lobulilor, leziuni constitutive ale mastopatiilor benigne proliferante.

Alte leziuni cu risc: papilomatoză a vezicii, cicatrici cutanate după arsuri, criptorhidie.

Anomalii genetice sau cromozomice

În cadrul anomaliilor genetice sau cromozomice comportînd un risc crescut de cancer se pot distinge:

1° Cancerele familiale rare în care transmiterea genetică predispunînd la cancer este dominantă:

- polipoza colică familială: cancerizarea constantă înainte de 50 de ani impune o exereză preventivă a colonului,
- sindromul Gardner: polipoză gastrocolică asociată unor tumori benigne cutanate și osoase,
- sindroamele Lynch: cancer al colonului proximal izolat sau asociat altor cancere,
- melanomul multiplu familial,
- sindromul tumorilor endocrine multiple, asociere de tumori endocrine benigne și maligne la un același pacient: feocromocitom, carcinom medular al tiroidei, hiperplazie sau adenom al suprarenalelor, tumori ale paratiroidelor, ale hipofizei, ale pancreasului endocrin.
- neurofibromatoza de tip I sau maladia von Recklinghausen cu risc în 10 - 30% din cazurile de neurofibroame maligne, de sarcoame.

2° Cancere pediatrice ereditare:

- retinoblastomul; în 40% din cazuri, este vorba despre forme familiale legate de transmiterea germinală a unei schimbări a antioncogenei supresoare a tumorilor, Rb 1. A doua mutație este localizată la nivelul retinoblastelor. Există un risc crescut de osteosarcom,

- nefroblastomul sau tumoarea Wilms: tumoarea renală este adesea asociată cu anomalii genito-urinare, o aniridie, un retard mental,
- sindromul de cancer familial: o predispoziție familială la diverse cancere, precum sindromul Li și Fraumeni, care comportă, prin mutația antioncogenei p 53, un risc crescut de cancer de sân, al sistemului nervos central, osteosarcom, leucemie,

- sindromul Cowden: hamartoame cutanate și cancer de sân,
- asocierea de cancer al colonului, al sînelui, al ovarului, al endometrului,
- cancer al sînelui ereditar, implicat în mai puțin de 10% din adenocarcinoamele mamare.

Pentru mai multe dintre aceste forme familiale cu predispoziție genetică, gena în cauză a fost izolată: Rb 1 (retinoblastom), NF 1 (neurofibromatoză), p 53 (sindrom Li și Fraumeni), WT 1 (nefroblastom), FAP (polipoză colică familială). În cazul Rb 1 și p 53 este vorba despre pierderea unei gene supresoare de tumori, care controlează negativ proliferarea celulară.

3° Riscurile cu predispoziție individuală

Cele mai multe sînt asociate cu factori genetici transmiși în manieră recesivă, cu anomalii citogenetice sau constituționale predispunînd la cancere particulare:

- sindrom Bloom: leucemie, adenocarcinom digestiv,
- sindrom Fanconi: leucemie, cancere epidermoide,
- ataxia telangiectazie: leucemie, limfom,
- nevomatoza bazocelulară: carcinom bazocelular, rabdomiosarcom,
- sindrom Beckwith: nefroblastom, corticosuprarenalom,
- xeroderma pigmentosum (defect de reparație a leziunilor induse de către razele ultraviolete la nivelul ADN-ului celulelor cutanate): cancere cutanate,

- trisomie 21 (mongolism): leucemie, meduloblastom,
- sindrom Klinefelter: cancer de sân, disembrion.

Cunoașterea acestor stări precanceroase este importantă pentru prevenire:

- Definirea și detectarea subiecților cu risc de supravegheat. Depistarea genetică precoce. Eradicarea leziunilor precanceroase: colectomie în polipoza familială, exereza leziunilor benigne cutanate, a mastozelor cu risc crescut ...

- Modificarea obiceiurilor de viață, oprirea alcoolismului, a tabagismului, în cauză în leziunile precanceroase ale căilor aerodigestive superioare, ale bronhiilor, ale vezicii.

- Modificarea alimentației.

- Diminuarea expunerii la soare.

Cancerul in situ (cancer non invaziv) se situează la frontiera stărilor precanceroase. Transformarea malignă a celulelor din țesuturile în cauză este deja prezentă, dar este limitată la celulele intraepiteliale. Leziunea nedepășind încă limita mucoaselor (membrana bazală), nu este încă într-un stadiu invaziv și, teoretic, nu comportă un risc de extindere locoregională sau metastatică.

Caracterul *in situ* al unor astfel de leziuni nu poate fi afirmat decât pe prelevări biopsice mari (conizarea colului uterin) și justifică exereze suficiente de întinse pentru a confirma caracterul non invaziv al leziunilor, fiind în același timp un gest terapeutic eradicator.

PREVENIREA CANCERELOR

Prevenirea cancerelor cuprinde, pe de o parte, măsuri de luptă împotriva expunerii la factori de risc cancerigeni, prevenirea primară, iar pe de altă parte, tratamentul stărilor precanceroase sau prevenirea secundară. Obiectivul prevenirii este reprezentat de eradicarea sau diminuarea acestor factori de risc și a stărilor precanceroase, astfel reducându-se incidența cancerelor. Factorii de risc pentru cancer sînt definiți plecînd de la anchetele epidemiologice retrospective și prospective. Bolile ereditare care predispun la un cancer și tumorile al căror risc este transmis ereditar nu sînt la originea decât a cîtorva procente din totalul cancerelor.

90 % din cancere sînt legate de factori exteriori sau de mediu. Cancerele secundare poluării, expunerii profesionale, cancerele de origine geografică sau infecțioasă (factori exteriori involuntari) sînt estimate la 10%. Modul de viață, comportamentul individual sînt implicate în mai mult de 80 % din cancere.

Prevenirea primară

Aceasta luptă împotriva expunerii la acțiunea unor carcinogene cunoscute.

Ea comportă un aspect individual: modificarea modului de viață și a comportamentului, cei mai frecvenți factori de risc.

- *Tutunului* îi sînt direct imputabile 30% din totalitatea deceselor prin cancer și mai mult de 90% din cancerele bronșice, prima cauză de mortalitate prin cancer în lume, și din cancerele căilor aerodigestive (cancere orofaringolaringiene și esofagiene). Tutunul este responsabil de 70 000 de decese pe an, în Franța, prin cancer și boli cardiovasculare.

- *Alcoolismul* nu este direct carcinogen dar este frecvent asociat tabagismului. Are un rol de cofactor multiplicativ de risc pentru cancerle căilor aerodigestive superioare. Nouă zecimi din aceste cancer se observă la indivizii alcoolo-tabagici.

- *Alimentația*. O alimentație bogată în grăsimi saturate și în proteine crește riscul nu numai al cancerelor digestive (stomac, colon și rect) dar și al cancerelor hormonodependente (sîn, endometru, prostată). Un consum excesiv de alimente afumate crește riscul de cancer gastric.

- *Expunerile intense*, prelungite, la soare favorizează apariția cancerelor cutanate, în special a melanoamelor maligne.

- Relația între infecțiile cu papilomavirus și anumite comportamente *sexuale* (multiparteneriat, homosexualitate) și cancerle anogenitale este mai ambiguă, dar din ce în ce mai fondată.

Prevenția primară comportă și un aspect colectiv:

- Măsuri de reglementare administrative care vizează reducerea poluării atmosferice, a frecvenței cancerelor profesionale printr-o mai bună protecție a muncitorilor expuși la azbest, la radiații ionizante, la coloranți aromatici, la pulberi de lemn. Acești factori de risc profesionali sînt implicați în 4-8 % din cancer.

- Campanii de informare, de educație în rîndul tinerilor.

Recomandările Codului european împotriva cancerului

- Fumatul este interzis.
- Moderarea consumului de băuturi alcoolice
- Evitarea expunerilor prelungite la soare
- Respectarea normelor de securitate în producerea și manipularea produselor cu risc
- Consumarea de alimente proaspete și bogate în fibre
- Evitarea alimentelor bogate în componente grași

Lupta împotriva tabagismului și alcoolismului rămâne prioritară. Aceasta justifică luarea de măsuri care vizează colectivul, dar prevenirea primară în acest domeniu depinde în ultima instanță de o decizie individuală.

Prevenirea secundară

Se referă la:

- *Tratamentul stărilor precanceroase* recunoscute prin depistare sistematică de masă, în cursul supravegherii subiecților cu risc crescut sau cu ocazia oricărei consultații: tratamentul leziunilor tisulare și histologice benigne, sediu mai frecvent de cancer decât țesutul normal: distrofie, displazie, metaplazie, tumoare benignă.

- *Supravegherea subiecților cu risc crescut*: cancere familiale rare în cadrul cărora există o predispoziție la cancer transmisă genetic, în mod dominant (polipoza colică familială care justifică o colectomie preventivă), predispoziție genetică prin pierderea activității unei gene supresoare a cancerului care controlează normal în mod negativ proliferarea celulară (oncogenă Rb1 și retinoblastomul, oncogenă p 53 și sindromul Li și Fraumeni...), anomalii citogenetice sau constituționale predispunând la cancere particulare (sindroamele Bloom, Fanconi, de ataxie-telangiectazie, nevomatoză bazocelulară, trisomie 21, xeroderma pigmentosum ...).

- *Prescrierea de medicamente* capabile de a corecta stările displazice sau metaplazice ale mucoaselor: vitamina A și acizi retinoici utilizați în asemenea situații precanceroase. Vitamina D₃ hidroxilată și derivații săi,

interferonii, în special interferonul alfa au, de asemenea, proprietăți de diferențiere actualmente evaluate în clinică. Această „chimioprevenire” nu poate fi realmente preventivă decât asociată cu încetarea expunerii la carcinogenele în cauză.

BIBLIOGRAFIE SUPLIMENTARĂ

- DEMAILLE, A., CAPPELAERE, P. - *Prévention et diagnostic des cancers*. Encyclopédie Flammarion, Flammarion Médecine Science, Paris, 1989
 BOLLA, M. - *Dépistage du Cancer par le praticien*. Masson, Paris, 1983

2

BIOLOGIE

L. ISRAËL, J.-L. BREAU

TRANSFORMAREA CANCEROASĂ

Lucrurile nu sînt clare încă în ceea ce privește transformarea canceroasă, dar tehnicile recente axate pe obținerea de șoareci transgenici și pe transfecția succesivă a diverselor oncogene, permit elaborarea următoarelor idei referitoare la această transformare:

a) O proliferare benignă care dă naștere la mitoze mai numeroase și care dovedește pierderea unei bucle de retroacțiune ce limitează proliferarea numai la nevoile de compensare a pierderilor, facilitează apariția unei transformări maligne.

b) Proliferarea celulară normală nu este activă decît în timpul embriogenezei, creșterii, cicatrizării pierderilor de substanță și reparării pierderilor normale, mai mult sau mai puțin rapide. În afara acestor perioade, proliferarea este reprimată. Unul dintre mecanismele acestei reprimări este reprezentat de activarea permanentă a uneia sau a mai multor antioncogene (de exemplu gena RB, P53). Pierderea sau mutația ereditară sau sporadică a uneia dintre cele 2 alele de antioncogenă induce un risc important de cancer. Pierderea sau mutația celeilalte alele induce dereglări genice în cascadă, care dau naștere unor clone cancerose. Reintroducerea în anumite tumori experimentale a antioncogenei care lipsește, fixată pe un retrovirus defectiv, poate fi suficientă pentru a face să dispară fenotipul canceros.

c) Se pare că transformarea canceroasă se poate produce în absența pierderii de antioncogene, datorită amplificării, expresiei inadecvate sau mutației accidentale a anumitor oncogene, gene implicate în reglarea funcționării genomului, precum sînt cele din familiile ras și myc. Se cunosc aproape 100 de oncogene care acționează la diverse niveluri.

d) Se poate calcula că mai multe „evenimente” implicînd integritatea genomului trebuie să se succedă și să fie „memorizate” într-o aceeași clonă (între 3 și 6 evenimente), înainte ca transformarea să apară.

e) Această transformare constă în dobîndirea unei autonomii mai mult sau mai puțin marcate, cu pierderea sau atenuarea sensibilității la semnalele de reglare negative, și în modificarea fenotipului cu pierderea inhibiției de contact, dobîndirea unei motilități, fenomene asupra cărora vom reveni.

f) Nu este sigur faptul că transformarea este întotdeauna monoclonală. Pot exista, datorită expunerii unui țesut dat la acțiunea unor agenți carcinogeni, mai multe focare transformate juxtapuse.

g) În plus, trebuie emisă supoziția că și atunci cînd există numai un focar de transformare, alte clone au înregistrat deja o parte a „evenimentelor” transformante. Este posibil ca țesuturile „sănătoase” să adăpostească celule aflate pe cale de transformare în diverse stadii. Dacă oamenii ar trăi 200 de ani, probabilitatea ca transformările canceroase să aibă timp să devină manifeste ar fi foarte crescută.

h) Menționăm, în fine, că din eveniment în eveniment instabilitatea genetică crește, datorită, între altele, efectelor pleiotrope ale activării fiecăreia dintre genele implicate. Agenții denumiți rediferențianți, sau antiproliferanți, sînt mai eficienți pentru a preveni o transformare pe un teren cu risc, decît pentru a „vindeca” o astfel de transformare.

i) În practică, leziunile proliferative benigne, nevi, polipoze, fibromatoze, noduli de regenerare etc., trebuie să fie considerate drept stări pretransformate, care trebuie fie îndepărtate chirurgical, fie tratate cu agenți rediferențianți, fie, cel puțin, supravegheate îndeaproape. Același lucru este valabil și pentru anumite metaplazii și displazii,

precum și pentru proliferările însoțite de atipii celulare. Deoarece în practică este valabilă afirmația conform căreia aceleași cauze antrenează aceleași efecte, trebuie presupus faptul că țesutul sănătos situat în vecinătatea unui cancer tratat poate conține clone pe cale de transformare, la fel ca și organul omolog controlateral; din aceasta decurge necesitatea elaborării unor strategii de supraveghere și control.

PROLIFERAREA CELULELOR TRANSFORMATE

Pot exista celule transformate care nu se divid. Vom reveni asupra acestui fapt când vom analiza fenomenul celulelor metastatice în stare latentă. Dar, în imensa majoritate a cazurilor, celulele transformate după un interval variabil succedînd inițierii proliferază, datorită mai multor mecanisme, menționate în cele ce urmează.

a) Un anumit număr de oncogene, amplificate sau exprimate în mod permanent în urma unor dereglări inițiale, codifică proteine care sînt receptori pentru factori de creștere. Astfel de receptori, care în mod normal nu sînt exprimați decît în anumite etape ale maturării celulare, apoi reprimăți, rămîn exprimați în permanență în liniile de celule canceroase și leagă factorii de creștere ambianți, de unde rezultă o proliferare care nu încetează.

b) Alte oncogene codifică direct pentru factori de creștere, care nu sînt secretați de țesuturile normale corespunzătoare. Acești factori de creștere sînt utilizați de înseși celulele care îi secretă (bucă autocrină) sau de către celulele vecine care au receptorul corespunzător (bucă paracrină).

c) În alte situații, oncogenă exprimă un receptor trunchiat, activat în permanență chiar în absența unui ligand, deci capabil să transmită un semnal de proliferare spre nucleu, ca și cum și-ar fixa ligandul. Este adeseori cazul receptorului pentru EGF (factorul de creștere a epidermei, implicat în majoritatea cancerelor).

d) Un alt mecanism de proliferare necontrolată face apel la inducția de către celulele transformate - grație unor semnale ce nu sînt încă bine cunoscute - a secreției de factori de creștere de către celulele stromale și de către macrofage. Această operație celulară forțată indusă de către tumori este un mecanism foarte general și foarte important. Gazda contribuie astfel la proliferarea celulelor canceroase.

e) Tot ceea ce s-a spus în legătură cu factorii de creștere, receptorii lor și genele care codifică pentru ei este valabil pentru hormonii steroizi și peptidici, care pot juca un rol autocrin și paracrin și care induc gene de proliferare în multe celule tumorale.

f) Există, de altfel, suficiente motive pentru a se bănuși că în țesuturile normale celulele care au atins diferențierea terminală secretă substanțe antimitotice care blochează orice proliferare inutilă. Această reglare nu dispare în mod necesar în cancere, dar eficiența ei este atenuată, astfel că celulele sușă canceroase dintr-un țesut dat proliferază dincolo de limitele necesare. Genele și proteinele implicate în această reglare negativă nu sînt cunoscute, cu excepția celor pentru TGF beta, factor care poate face fibroblaștii să prolifereze, dar în mod foarte general inhibă multiplicarea celorlalte celule, în special epiteliale.

g) *Angiogeneza*: proliferarea permanentă a unei tumori ar conduce la o privare de oxigen și la o necroză, dacă nu ar fi însoțită de o proliferare vasculară. Dar tocmai tumorile induc proliferarea celulelor endoteliale prin diverse mecanisme, printre care secreția de prostaglandine de tip E2. Tumorile foarte angiogenice sînt avantajate în creșterea lor locală. Un blocaj al mecanismelor angiogenezei reprezintă o cale terapeutică explorată actualmente.

h) *Apoptoza* (vezi mai jos).

Rezultatul cooperării tuturor mecanismelor menționate mai sus conduce la o proliferare dincolo de limitele normale, permanentă, deși parțial reglată. Cunoașterea proteinelor implicate în această reglare negativă va constitui o sursă de progrese terapeutice importante.

DIFERENȚIEREA ÎN ȚESUTUL CANCEROS

Deși lucrul nu este stabilit cu certitudine, pare foarte verosimil ca transformarea să vizeze celulele sușă ale țesuturilor solide, precum în cazul țesutului hematopoietic. Din acest moment și în funcție de circumstanțele biologice și de nivelurile de dereglare, celulele întreprind diferențierea lor, dar în mod patologic. Ele nu ajung la stadiul de diferențiere terminală, prin definiție, dar proliferează și se acumulează la niveluri intermediare, pe care le recunoaște patologul când distinge tumori foarte bine diferențiate, atât pe plan celular cât și pe plan tisular, tumori nediferențiate, proliferând la un nivel de celule foarte tinere și nereproducând nici o structură tisulară, precum și stadii intermediare cu diferențieri schițate sau mai accentuate. Reiese clar, după cele arătate mai sus, că cu cât o celulă scapă mai puțin reglărilor normale, cu atât va merge mai departe pe calea diferențierii și va fi mai puțin agresivă. Se poate oare „accentua” pe tendința de diferențiere, utilizându-se agenți specifici? Este o posibilitate care va fi discutată când vor fi abordate mijloacele terapeutice.

INSTABILITATEA GENETICĂ

Însăși existența antioncogenelor indică faptul că natura a produs mecanisme destinate să reprime exprimarea inadecvată a genelor, în anumite țesuturi chiar de la finele perioadei embrionare și pentru toată durata existenței. Deblocarea accidentală și/sau moștenită a acestor mecanisme induce o instabilitate genetică care se accentuează de-a lungul generațiilor unei aceeași clone, expunând, pe de o parte, genele unor mutații pe care nu le-ar fi suferit dacă nu erau activate, multiplicând riscul cu numărul de generații suplimentare și, pe de altă parte, dereglând în cascadă diverse gene. Se admite faptul că într-o celulă transformată se exprimă anormal cel puțin o mie de gene. Această instabilitate crește în decursul timpului, de unde rezultă (după cum vom detalia ulterior)

dobândirea unei autonomii din ce în ce mai mari în raport cu constrîngerile mediului înconjurător.

REPRIMAREA GENELOR DE REGLARE NEGATIVĂ

Pe lîngă pierderea prin deliberare de antioncogene, se observă obișnuit și reprimarea anumitor gene. Astfel, genele codificînd pentru receptori de factori de diferențiere (interferon alfa, vitamină D3, de exemplu) sînt reprimare în multe tumori, ceea ce le permite să scape acestor agenți. Acest mecanism de scăpare este atît de neobișnuit încît - deși explicabil în termeni darwinieni de selecție, prin avantaj de supraviețuire a unor mutații survenite prin hazard - el pare să reprezinte pentru unii un mecanism adaptativ care s-ar putea afla sub controlul unor „gene mari” care reglează programe complexe de supraviețuire.

EXPRESIA GENICĂ INADECVATĂ ȘI SINDROAMELE PARANEOPLAZICE

Atunci cînd o celulă aparținînd unui cancer bronhic secretă insulină sau ACTH sau o prostaglandină, aceasta semnifică faptul că gena codificînd pentru acest factor este anormal dereprimată.

Există numeroase exemple ale acestui fenomen, în special cu secreție de diverși hormoni polipeptidici, insulină, ACTH, ADH, gastrină, gastrin-releasing peptide etc.

Reexprimările pot interesa și acidul hialuronic în mezoteliome, trombina, transferina, precum și diverși factori imunodepresori sau imunorepulsori în cazul macrofagelor. Ele interesează și substanțele încă neidentificate, susceptibile să determine tulburări neurologice, cutanate, musculare și osoase. Inventarul secrețiilor paraneoplazice este departe de a se fi terminat. Este de remarcat că cea mai mare parte a acestor secreții, dacă nu chiar toate, nu sînt inocente, ci sînt factori de creștere sau de protecție tumorală. Este cazul acidului hialuronic care învelește celulele

tumorale, sustrăgându-le macrofagelor și limfocitelor. Este și cazul trombinei, al transferinei, al prostaglandinei E2 care sînt implicate în traducerea semnalelor mitogene de la membrană spre nucleu.

MARCHERII BIOLOGICI

Substanțele hormonale sau nu care au fost menționate pot servi, prin valorile lor plasmatiche, drept markeri ai creșterii tumorale (ca de exemplu imunoglobulinele în cursul proliferării unui mielom).

Pe lângă aceste substanțe există altele, în general mucine, care sînt preferențial dar nu exclusiv, secretate de către celulele tumorale. Este vorba despre antigenul carcinoembrionar (ACE), despre diverse antigene denumite CA 15-3, CA 19-9, CA 125, SCC (*squamous cell carcinoma antigen*), despre PSA (*prostatic specific antigen*), cel mai specific.

În afara acestuia din urmă, toate celelalte pot fi exprimate în diverse cancere, indiferent care ar fi sediul acestora, toate pot fi crescute în anumite stări inflamatoare sau în cursul anumitor infecții virale, toate pot fi absente în cursul evoluției anumitor tumori care sînt totuși active. Există linii tumorale de cancere digestive care secretă ACE, pe cînd altele nu. Probabil că pentru majoritatea acestor factori este vorba despre molecule de adeziune utilizate pentru coeziunea tisulară normală și canceroasă.

Lista acestor marcheri nu este închisă.

MOARTEA CELULELOR CANCEROASE

Dacă clonele canceroase nu s-ar stinge, volumul tumoral ar fi infinit superior dimensiunilor observate în clinică. În afară de moartea toxică, provocată de substanțele citotoxice sau citostatice, această moarte celulară poate fi rezultatul unor diverși factori :

a) *Detaşare în cavităţile naturale.* Este cazul pentru celulele căilor aerodigestive şi din alte organe cavitare, precum corpul uterin.

b) *Necroză prin privare de oxigen.* Aceasta se produce în special în centrul tumorilor pentru care fenomenele de angiogeneză nu sînt suficient de rapide încît să echilibreze viteza de creştere.

c) *Moarte prin expunere la o tensiune de oxigen prea puternică.* Celulele canceroase trăiesc la o tensiune de oxigen care este cea a capilarelor. Trecerea în plămîn ridică brusc valoarea acestei tensiuni. Din acest punct de vedere, plămînul joacă un rol de *clearance* al celulelor canceroase, adeseori scăpat din vedere.

d) *Moarte mecanică.* Este ceea ce pare a se produce în capilarele muşchilor, lungi, înguste şi supuse unor deformări frecvente, ceea ce explică poate raritatea metastazelor musculare.

e) *Moarte imunitară.* Dacă o celulă canceroasă este recunoscută - vom studia în ce condiţii anume - de către o celulă NK, un limfocit T cu activitate citotoxică sau de către un macrofag activat, ea moare prin injectarea în citoplasmă de enzime conţinute în lizozomii celulelor imunitare.

f) *Apoptoza* sau moartea celulară programată este procesul prin care moare o celulă terminală, privată de factori de creştere prin represia receptorilor - şi probabil a altor factori încă necunoscuţi. O celulă canceroasă care se găseşte sustrasă acţiunii factorilor de creştere va intra în „adormire”, în stadiul G0, se va diferenţia, sau va muri prin apoptoză. Este vorba despre o veritabilă sinucidere, prin activarea genei unei endonucleaze, cu o fragmentare a ADN-ului foarte net recognoscibilă optic.

Pe lângă intervenţii toxice pe genom, cercetarea condiţiilor de declanşare a apoptozei reprezintă o cale terapeutică promiţătoare - în orice caz pentru celulele care nu au pierdut prin deleţie sau reprimare gena endonucleazei. Trebuie totuşi accentuat asupra mecanismului major de evitare a apoptozei al celulelor canceroase, legat de activarea genei *bcl2*.

INVAZIA TUMORALĂ

Spre deosebire de tumorile benigne, tumorile maligne sînt capabile să străbată membranele bazale și aponevrozele, astfel încît, pe de o parte, au acces spre vase - capilare dar și vene și arteriole - iar pe de altă parte, pot invada organele adiacente, oase, viscere, mușchi, piele etc. Acest caracter invaziv reprezintă însuși unul dintre termenii definiției tumorilor.

Este o speranță deșartă să se creadă că o tumoare aparent bine încapsulată este într-adevăr astfel limitată. Singurul răspuns pentru această invazivitate îl reprezintă chirurgia în limite de securitate oncologică.

Invazivitatea implică cel puțin 2 fenomene distincte :

a) *Secreția de proteaze*. Acestea pot fi secretate de către tumoarea însăși, prin activarea genelor corespunzătoare. Este cazul catepsinei D în cancerele sînului. Proteazele pot fi induse în celulele stromale, precum stromelizina III în fibroblastele care înconjură celulele epiteliale ale unui cancer de sîn sau macrofagele rezidente. Colagenaza de tip IV este una dintre proteazele favorite ale tumorilor. Grație acestor mecanisme, care nu sînt la dispoziția celulelor normale, țesuturile peritumorale pot fi invadate, iar patologul poate urmări foarte bine această invazie într-un „no man's land” peritumoral edematizat, dincolo de veritabilele digeri ale membranelor bazale și ale aponevrozelor. Această invazie reprezintă, conform dovezilor existente în prezent, primul timp al procesului metastatic, deoarece ea permite contactul celulelor canceroase cu capilarele corionului.

b) *Dobîndirea motilității*. O celulă normală aparținînd unei mucoase nu ar putea, chiar în caz de ruptură a membranei bazale, să se miște spre corion. Cînd celula transformată este capabilă de aceasta, faptul este posibil grație reactivării a numeroase gene, reactivare care are drept consecințe modificarea structurii citoscheletului și exprimarea de receptori pentru molecule denumite integrine, pe care celula se tractează pentru a

se mișca. O parte a acestor fenomene este deja cunoscută în detaliile sale moleculare.

Secrețiile de proteaze și motilitatea reprezintă deci cele 2 componente principale ale fenomenului invaziv, fenomen prezent, reamintim, în timpul perioadei embrionare în cursul căreia migrațiile îmbracă o amploare considerabilă.

CASCADA METASTATICĂ

Se denumește astfel secvența de evenimente care permit unei celule să dobândească fenotipul metastatic deplin dezvoltat, stadiu din care celulele pot să stabilească colonii floride la distanță de punctul lor de plecare. Evenimentele, pe care le vom enumera, nu se produc în mod necesar în aceeași ordine pentru fiecare tumoră în parte, și nici măcar pentru diferite celule din aceeași tumoră. În plus, evenimentele trebuie să se adauge într-o aceeași clonă în cadrul tumorii primitive, înainte ca o celulă a acestei clone să reușească să metastazeze, iar acest fapt constituie o achiziție care se obține în timp. Există un interes major în a extirpa o tumoră când ea are 3 mm diametru, mai curînd decît cînd a ajuns la 3 cm diametru, căci există un risc mai mic ca fenomenul să se fi completat în ansamblul său. Evenimentele, după ce invazivitatea a fost dobîndită, sînt în esență următoarele :

- a) Proprietatea de a pătrunde într-un endoteliu, depărtînd 2 celule endoteliale care se retractă.
- b) Proprietatea de a se lăsa deformată într-un traseu capilar, uneori lung.
- c) Proprietatea de a rezista atacului monocitelor și limfocitelor care distrug celulele epiteliale circulante, *a fortiori* dacă ele nu sînt total diferențiate, fie că este vorba de celule „self” sau „non-self”.
- d) Proprietatea de a supraviețui la ample variații ale tensiunii de oxigen.
- e) Proprietatea de a agrega plachetele, pentru a se ancora într-un cheag de peretele intern al unui capilar.

f) Proprietatea de a străbate capilarul spre exterior.

g) În fine, proprietatea de a supraviețui într-un parenchim care nu este cel de origine, într-un mediu biologic diferit, ajungînd să profite de această situație.

Toate aceste proprietăți sînt, așa cum am arătat, legate de evenimente genetice succesive. Eficiența metastatică a unei tumori este în general considerată slabă în sensul că doar un procent mic din celulele care se detașează din tumoarea primitivă va reuși să formeze o colonie. Dar acest procentaj este suficient, în definitiv, pentru a ucide gazda. Unii autori consideră că au pus în evidență o genă, NM23, a cărei expresie ar împiedica, la un nivel încă neelucidat, apariția fenotipului metastatic. Această problemă este foarte discutată la ora actuală.

CELULELE ÎN STARE LATENTĂ

Dacă una dintre strategiile tumorii constă în a trimite în circulație clone puternic proliferante și metastatice, o alta constă în a pune în rezervă celule care nu se vor dezvolta, deci care sînt practic indetectabile (cu excepția poate, pe viitor, a metodelor PCR). Se consideră că această latență este legată de absența unor factori de creștere autocrini, ceea ce este plauzibil. Peste mai mulți ani, cu ocazia unui traumatism chirurgical sau nu, care antrenează o inundare cu factori de creștere, sau cu ocazia unor maladii intercurrente încă prost cunoscute (infecții virale, stări inflamatoare, modificări hormonale), sau cu ocazia anumitor tratamente, aceste celule încep să prolifereze.

Astfel se explică metastazele foarte tardive, sau cele care apar la localizările anumitor traumatisme. De aici decurge necesitatea unei supravegheri foarte speciale și prelungite a canceroșilor „vindecați”, precum și necesitatea de a se evita anumite tratamente, precum și intervenții chirurgicale nenesesare.

REGLĂRI NEGATIVE INTRATUMORALE

Mai multe situații experimentale demonstrează un fapt ce poate de asemenea fi perceput de către clinician: ablația, fie a tumorii primitive, fie a unei metastaze mari, este urmată de un puseu brusc de dezvoltare de micrometastaze, atestat de exemplu de creșterea bruscă a indexului de marcaj cu timidină tritiată. Acest fapt semnifică faptul că anumite tumori exercită un retrocontrol, o inhibiție a creșterii congenerelor lor. În sprijinul acestei ipoteze vin și experiențele de cocultură a clonelor metastatice, izolate în prealabil prin viteza de creștere diferită, uneori rapidă, alteori lentă. Rezultatul cel mai frecvent este reprezentat de încetinirea clonelor rapide prin secreții încă neidentificate ale clonelor lente. Astfel, o tumoare poate fi considerată ca o nișă ecologică care realizează un echilibru între clone de interese divergente, aflate în competiție pentru nutrimentele disponibile. Această posibilitate trebuie avută cel mai mult în vedere atunci când se intenționează efectuarea ablației unei metastaze, mai ales dacă aceasta nu este imediat amenințătoare.

BIBLIOGRAFIE SUPLIMENTARĂ

TANNOCK, I.F., HILL, R.P. *The Basic Science of Oncology*, Pergamon Press, New York, 1987

ISTORIE NATURALĂ

L. ISRAËL, J.-L. BREAU

ISTORIA NATURALĂ A TUMORILOR UMANE

VITEZA DE CREȘTERE A TUMORILOR

Oricât ar părea de surprinzător, această creștere poate fi descrisă de legi matematice, căci ea este rezultanta unui anumit număr de fenomene măsurabile și care se supun ele însele legilor.

a) Timpul de regenerare celulară este relativ constant pentru o aceeași tumoare. El depinde de timpul de regenerare a celulelor normale ale aceluiași țesut, în mică măsură, dar, mai ales, de genele active în cadrul diverselor clone. Un timp de regenerare mediu se situează între 24 de ore și 5 zile, durata care separă 2 mitoze consecutive și care poate fi măsurată, de exemplu, prin biopsii succesive după injectarea locală de timidină tritiată. Timpul de regenerare *in vivo* diferă sensibil de cel al unei linii corespunzătoare cultivate în mediu îmbogățit.

b) Dacă toate celulele proliferază, timpul de regenerare celulară și timpul de dublare în volum *in vivo* vor fi identice, astfel încât tumoarea crește „văzînd cu ochii”. Un prim factor care prelungește timpul de dublare tumoral este reprezentat de pierderile celulare. O tumoare pierde celule la fiecare generație, prin detașare, prin necroză, prin difuzie în

torentul sangvin. Anumite calcule permit supoziția că nivelul pierderilor celulare poate fi considerat aproximativ constant pe generație, în orice caz constant pe perioada clinică observabilă.

c) Un al treilea factor care intervine este reprezentat de coeficientul de proliferare. Acest coeficient, reprezentând procentul de celule dintr-o generație care își păstrează proprietatea de a se diviza ulterior, variază invers proporțional cu volumul tumorii, datorită în special diminuării relative a vascularizației. El scade deci cu timpul, ajungând la valori de 10 - 20% în timpul perioadei clinice. Celelalte celule rămân în situație de supraviețuire fără diviziune, sau G_0 . Se poate presupune că pierderile afectează în mod egal atât celulele proliferante, cât și pe cele neproliferante.

d) Jocul acestor 3 factori are drept rezultat o curbă de creștere, care, în loc de a fi exponențială (deci cu timp de dublare constant), este descrisă printr-o funcție Gompertz (în care exponenzialul descrește în funcție de timp).

Aceasta înseamnă că în stadiul incipient creșterea este mai rapidă decât la sfârșit, tinzând să se încetinească.

Trebuie menționat faptul că, în timpul perioadei de observare clinică, măsurătorile efectuate asupra unei tumori lăsate să evolueze spontan (sau, mai frecvent, retrospectiv pe radiografiile unei tumori neglijate) indică un timp de dublare aproximativ constant. Aceasta semnifică faptul că, pe perioade scurte, curba Gompertz poate fi asimilată unei exponențiale cu un risc de eroare foarte scăzut. Se pot astfel realiza proiecții pentru un viitor de câteva luni și deci măsurarea unui frenaj terapeutic atunci când un procedeu de tratament determină mai puțin decât o stabilizare completă, dar cu o eficiență slabă.

Totuși, extrapolarea retrospectivă pentru a determina data de naștere a primei clone trebuie să se efectueze după o ecuație Gompertz, iar nu după una exponențială.

e) Dacă se admite, ca o primă aproximare, că diametrul unei celule canceroase este de 10 microni, rezultă că în timpul celei de-a 10-a dublări tumoarea conține mii de celule, 1 milion în timpul celei de-a 20-a dublări și 1 miliard în timpul celei de-a 30-a dublări, pragul obișnuit al detectării clinice, la un diametru de 1 cm. În timpul celei de-a 40-a dublări, tumoarea măsoară 10 cm în diametru și conține o mie de miliarde de celule, pragul de mortalitate fiind atins.

f) La pragul celei de-a 30-a dublări, timpul de dublare mediu al tumorilor umane este de ordinul a 70 de zile, cu extreme de 5 zile pentru anumite tumori fulminante și de 300 de zile pentru tumori de o extremă lentă și foarte puțin agresive.

g) Există o corelație dintre cele mai clare între viteza de creștere și tendința metastatică. Tumorile primitive lente au metastaze tardive și puțin numeroase. Tumorile rapide metastazează mai mult și precoce.

h) Oricum, în momentul pragului de detectare clinică, adică în cursul celei de-a 30-a dublări, clonele care nu au suferit pierderi și care au proliferat în permanență sînt la aproximativ a 500-a generație (pentru un timp de generație de ordinul a 2 zile). Este complet iluzoriu să se considere că la acest moment nu s-ar fi constituit încă nici o metastază, deci este la fel de iluzoriu să se creadă că un tratament pur locoregional ar avea șanse de a eradica boala. Depistarea precoce sistematică trebuie să intervină cu mult timp înainte.

i) Durata medie între transformarea inițială și detectare se situează în jur de 3 ani (extreme: 1 - 20 de ani). Cancerul sînt boli „lungi”.

CĂILE EXTINDERII TUMORALE

Extinderea locoregională a cancerelor

a) Se produce prin invazia directă a parenchimelor adiacente și prin digestia aponevrozelor și a membranelor bazale. Un cancer pulmonar poate invada peretele toracic, iar un cancer de ovar poate de asemenea invada peretele pelvin sau abdominal.

b) Un mod particular de extindere regională este realizat prin epanșamente. Celulele maligne conținute într-o ascită sau pleurezie pot coloniza în puncte extrem de distante ale seroasei.

c) Extinderea limfatică este însă cea mai importantă, cea mai periculoasă și adeseori ignorată. Căile limfatice de drenaj sînt multiple, iar celulele maligne cu capacitatea de a supraviețui aici pot călători foarte departe, pe canale multiple, în special canalul toracic, pot coloniza ganglionii limfatici, sărind uneori peste relee pentru a coloniza ganglionii din aval.

Există de asemenea o extindere limfatică retrogradă, al cărei principiu este insuficient cunoscut, astfel că evidările ganglionare clasice o lasă adesea la o parte.

În fine, în afara acestor căi de amonte și de aval, trebuie cunoscut faptul că capilarele limfatice constituie o rețea extrem de strînsă, cu comunicări de la un organ la altul. Cancerele bronhice pot astfel să producă carcinoze pleurale și pericardice; cancerele digestive de asemenea, prin traversarea diafragmei. Un cancer de sîn se poate extinde pe cale limfatică la toată pielea toracelui, apoi a abdomenului. El se poate de asemenea extinde retrograd, la limfaticele din pleură și din plămîn. Prin urmare, anumite metastaze vertebrale se dezvoltă în contact cu ganglionii paravertebrali invadați. Aceste date trebuie avute în vedere de orice chirurg care operează un cancer.

EXTINDEREA LA DISTANȚĂ

Cancer și imunitate

a) Este posibil ca anumite oncogene mute, care codifică proteine anormale, deci anumiți epitopi expuși, să fie recunoscute ca non-self de limfocitele citotoxice, sau să determine apariția de anticorpi.

Dar dacă acest fenomen este real, el nu este valabil decît pentru cancerele care nu apar, fiind recunoscute foarte precoce de un sistem plauzibil de imunosupraveghere în cadrul căruia macrofagele au un rol important în prepararea și expunerea antigenului. În plus, în timpul imunodeprimărilor majore și prelungite, iatrogene în caz de greșă de

organ, sau virale prin HIV, nu se observă decât tipuri rare de cancer, probabil toate viroinduse, în timp ce tumorile solide cele mai frecvente ale sînului, plămînului, colonului, nu sînt mai frecvent prezente decât într-o populație neimunodeprimată.

b) Dimpotrivă, se pare că există, datorită macrofagelor și celulelor NK, o supraveghere orientată împotriva celulelor nediferențiate sau în curs de diferențiere, mai ales atunci cînd sînt circulante. Nu este vorba, în acest caz, de o recunoaștere imunitară propriu-zisă.

c) Trebuie menționat mai ales că dacă unul dintre aceste 2 mecanisme evocate mai sus este operant, cancerile care se manifestă clinic sînt cele care reușesc să depășească aceste obstacole. Ele realizează aceasta în mai multe moduri: înconjurîndu-se cu molecule de adeziune, care le sustrag contactului cu imunocitele activate; inducînd sinteza de proteine ale inflamației, bogate în acid sialic, care „încleiază” aceste celule în sînge și țesuturi; secretînd peptide cu efect negativ asupra chimiostatismului macrofagelor; inducînd preferențial limfocite T supresor; inactivînd direct macrofagele, prin inducerea în acestea a secreției de factori de creștere.

Deprimarea imunitară poate fi considerată ca un veritabil sindrom paraneoplazic, utilizat de tumori, inițial în mediul lor local, apoi în mod sistematic. Mijloacele de apărare sînt deja modificate, atunci cînd tumoarea este diagnosticată. Solicitarea lor foarte activă, de exemplu de către interleucina 2, nu este eficientă decât într-un mic număr de cazuri și pentru tumori bine precizate. Calea imunoterapiei va rămîne probabil marginală.

FACTORII DE PROGNOSTIC

Ar fi decisivă, în mod evident, în vederea proporționării între agresivitatea tratamentului și gravitatea fiecărui caz, cunoașterea prognosticului unui cancer dat. Acest lucru nu este actualmente posibil, căci prea mulți factori încă necunoscuți interferează cu cei care pot fi iden-

tificați și cuantificați. Este totuși foarte important, știind că există o marjă de eroare, să se țină seama de factorii cunoscuți, pe care îi vom aminti și discuta mai jos.

FACTORI CLINICI

a) Indicele Karnofsky măsoară gradul alterării generale pe o scală care merge de la o viață normală la o imobilizare permanentă în poziție culcată. Acest indice permite cuantificarea gravității stărilor metastatice. El nu indică însă nimic despre agresivitatea unei tumori primitive mici, în momentul descoperirii acesteia.

b) Scăderea ponderală comportă indicații similare. Totuși, anumite cancere fără metastaze aferente, au o gravitate care poate fi apreciată prin acest factor. Un cancer bronhic cu celule mici sau un cancer de pancreas, aparent nemetastazate, dar care determină o pierdere în greutate mai mare de 5 kg, vor avea în mod cert o evoluție rapidă.

c) Mărimea tumorii este un factor clasic, bine corelat cu prognosticul, acest lucru rămânând valabil în multe cazuri. Totuși, trebuie remarcat faptul (în special în cancerele pulmonare, dar general valabil) că o tumoare care atinge dimensiuni mari, înainte de a se manifesta prin simptome care conduc la descoperirea ei, este în mod necesar o tumoare lentă, deci cu o agresivitate atenuată.

d) Viteza de creștere este efectiv un factor de prognostic evident, care poate fi adeseori măsurat cu exactitate, fie pe imagini succesive, fie evaluat clinic. Reamintim că tumorile cu creștere rapidă metastazează repede și mult, în timp ce tumorile lente metastazează puțin și tardiv. Din acest punct de vedere, este preferabil să avem de-a face cu o tumoare de 6 cm diametru asimptomatică, decât cu una de 2 cm care prin viteza ei de creștere determină o iritație locală, nelăsând timp structurilor peritumorale să se adapteze.

FACTORI ANATOMICI ȘI HISTOLOGICI: CLASIFICAREA TNM

a) Invazia organelor de vecinătate este întotdeauna defavorabilă, atât ca urmare a dificultăților chirurgicale cât și datorită semnificației biologice a unei invazivități majore. În acest domeniu trebuie încadrată invazia pielii și/sau a peretelui de către unele cancere superficiale.

b) Invazia microscopică a tecilor nervoase, ca și existența emboliilor limfatice, atestă de asemenea agresivitatea tumorală.

c) Invazia ganglionară la distanță reprezintă un factor de prognostic major, care măsoară nu timpul scurs din momentul transformării, ci capacitatea celulelor de a supraviețui într-un mediu ostil. Numărul ganglionilor afectați se leagă direct de gravitate în cancerele de sân; surprinzător este faptul că nu același lucru se întâmplă pentru alte sedii. Ruptura capsulei ganglionare joacă de asemenea un rol. Totuși, trebuie știut faptul că există în multe cancere cazuri cu gravitate crescută, fără invazia ganglionilor. Trebuie de asemenea știut că absența afectării ganglionilor proximali nu garantează integritatea ganglionilor distali.

d) Clasificarea TNM, care ține cont de mărimea tumorii și de afectarea ganglionară, este o clasificare curentă foarte aproximativă, care pierde încetul cu încetul din importanță, pe măsură ce se evidențiază noi factori. De asemenea, pentru clasificarea pe stadii care decurge din ea, exemplul plămînilor constituie o demonstrație. Stadiile III b regroupează T4, indiferent de N și stadiile N3, indiferent de T. Or, este net preferabil să avem de-a face cu o tumoare T4 N-, invazivă dar nu metastatică, decât cu o tumoare T1 N3, extrem de susceptibilă să metastazeze la distanță.

e) Gradul histologic, care din nefericire nu a fost stabilit pentru toate tumorile, reprezintă un indice prognostic important, care ține cont, între altele, de regularitatea și mărimea nucleelor și de numărul mitozelor. În aceleași condiții de altfel, un grad I este mai puțin grav decât un grad III.

f) În absența grading-ului, gradul de diferențiere are de asemenea o importanță prognostică. O tumoare ale cărei celule pot atinge un stadiu apropiat de diferențierea terminală, este mai puțin gravă decât o tumoare care nu proliferază decât într-un stadiu nediferențiat.

INDICI DE PROLIFERARE

Studiile în citometrie de flux, care se vor generaliza, indică, așa cum era de așteptat, că tumorile al căror coeficient de proliferare este ridicat au o evoluție mai rapidă și deci mai gravă. În acest sens, se urmăresc :

- a) Procentajul de celule în fază S.
- b) Aneuploidia, care indică o proliferare dezordonată și anarhică.

FACTORI GENETICI

Sînt menționați, deși fac încă obiect de studiu, în vederea confirmării. Anumite mutații, anumite amplificări sau supraexpresii ale oncogenelor, pot avea o valoare prognostică, precum mutația oncogenei Hras sau, în anumite tumori, mutația p53, care poate fi tardivă și indică o destabilizare avansată a genomului.

FACTORI BIOLOGICI

Sînt în legătură cu precedenții. Expresia receptorului de EGF într-un cancer de sîn este defavorabilă în raport cu expresia receptorului estrogenic, care este la rîndul său defavorabilă în raport cu cazurile în care singurul receptor exprimat este cel al progesteronului. În acest caz, faptul este direct legat de amploarea diferențierii. Expresia anumitor factori de creștere autocrini este de asemenea un factor negativ. Menținerea expresiei receptorilor pentru interferon, sau pentru vitamina D3, are mai curînd o semnificație favorabilă. Expresia antigenului Ki 67 este corelată cu fracția proliferantă.

Serii de studii multifactoriale au permis deja alocarea, pentru acești diverși factori, a unui scor prognostic determinat pentru diverse cancere. O precizie mai mare va fi atinsă pe măsură ce noi factori, mai ales genetici, vor fi evidențiați.

Astăzi este încă dificilă și puțin sigură stabilirea unui prognostic, care este adesea eronat. Este deci mai bine să se păcătuiască prin pesimism decît prin optimism, atunci cînd se stabilește o strategie de prevenire a recidivelor.

BIBLIOGRAFIE SUPLIMENTARĂ

DE VITA, V.T.Jr, HELLMAN, S., ROSENBERG, S.A. - *Cancer Principles and Practice of Oncology*. 3rd ed., Lippincott, Philadelphia, 1989

TRATAMENTELE

L. ISRAËL, J.-L. BREAU

TRATAMENTELE

CHIRURGIE ȘI CANCER

Dacă numai tratamentul chirurgical poate fi suficient în anumite cancere în care extinderea locoregională nu depășește limitele unei exereze curative posibile, tratamentul cancerului în general se integrează astăzi cel mai frecvent într-o strategie terapeutică multidisciplinară. Aceasta implică, în afara chirurgului, specialistul de organ, cancerologul medical, radioterapeutul și anatomopatologul.

Chirurgia intervine în toate stadiile bolii canceroase, uneori ca gest diagnostic, dar principalele sale indicații vizează tumoarea primitivă. Chirurgia este utilă într-o stare metastatică, sau în urgență pentru preservarea funcției unui organ amenințat prin extinderea bolii. Chirurgia preventivă are numeroase indicații, iar chirurgia reparatorie deține un loc important.

Chirurgia diagnostică

Este indicată în principiu în caz de suspectare a unui cancer profund, neaccesibil prelevărilor directe sau endoscopice (leziune pulmonară periferică, tablou de carcinoză peritoneală ...). Actul chirurgical poate asocia gestului diagnostic un act terapeutic. Realizarea de biopsii trans-

parietale sub reper ecografic sau tomodesitometric a redus indicațiile în situații de metastaze, când importantă este afirmarea sau infirmarea prezenței unui țesut tumoral.

Chirurgia diagnostică este uneori realizată în urgență : hemoragie digestivă, a căilor urinare, ocluzie intestinală sau perforație digestivă, cancerul fiind în astfel de cazuri o descoperire operatorie.

Tot aici trebuie amintite chirurgia de inventariere a leziunilor, laparotomiile „second look”, curajul ganglionar lombo-aortic de principiu în tumorile testiculare non seminomatoase ...

Chirurgia tumorii primitive

Decizia tratamentului chirurgical este luată după eliminarea :

- Unei contraindicații a actului chirurgical în sine, de ordin fiziologic: starea generală a pacientului, vîrsta fiziologică, stări patologice asociate, mai ales cardiace sau respiratorii.

- Unei contraindicații legate de tumoare :

- prezența de metastaze, căutate de principiu, care fac illogică orice terapie locală izolată,
- extinderea locoregională, care împiedică sau face iluzorie o exereză carcinologică,
- evolutivitatea sau agresivitatea anumitor cancere, care justifică o altă modalitate terapeutică (cancere bronhice anaplazice cu celule mici), sau un tratament preoperator (cancer de sîn, osteosarcoame ...).

1° Tipul de intervenție chirurgicală este în funcție de cancer, de sediul acestuia și de extinderea sa locoregională. Exereza trebuie să fie largă, monobloc, cu limite de securitate suficiente în țesutul sănătos. Ea trebuie uneori lărgită la organele de vecinătate invadate prin contiguitate. Chirurgia de „reducere tumorală” nu este justificată decît în caz de exereză completă absolut imposibilă și în situațiile în care aceasta ar comporta un risc vital.

- Gestul chirurgical trebuie să limiteze riscul de diseminare a celulelor tumorale prin ligaturarea în primul rînd a pediculilor vasculari tumorali, manipularea minimă a tumorii, irigarea zonelor de exereză și a

seroaselor cu agenți tumoricizi. O chimioterapie locoregională sau sistemică perioperatorie a fost propusă (cancere colorectale, cancer de sân) pentru minimalizarea riscului de diseminare metastatică.

- Limitele de exereză sînt controlate imperativ, cu examen extemporeu în anumite situații. Acest lucru este adevărat în chirurgiile parțiale, admise în cancerele de sân T1, T2, acest gest neîmpiedicînd un control al ariilor ganglionare adiacente.

2° Chirurgia poate fi precedată de o chimioterapie numită neoadjuvantă, fie sistemică, cu scopul de a trata simultan tumoarea primitivă și metastazele infraclinice, fie arterială (sarcoame ale membrelor ...).

Această primă chimioterapie poate permite exezeze, considerate inițial drept imposibile, datorită extensiei locoregionale, sau intervenții mai puțin mutilante, cu conservarea funcției de organ (laringectomie parțială ...). În acest caz, se poate asocia radioterapia, în același scop, și pentru a reduce riscul de recidivă evolutivă locală (cancer de rect ...).

3° Chirurgia de „second look” (a doua inspectare, inventariere) prin laparotomie constituie mijlocul cel mai sigur de evaluare după tratament prin chimioterapie a absenței unei recidive, pentru cancerele abdominale. Ea permite, în cancerul de ovar, verificarea integrității cavității abdominale și exereza leziunilor reziduale, în caz de chirurgie inițial incompletă. În acest caz, lavajul peritoneal cu studiu citologic este întotdeauna indicat.

4° Chirurgia ganglionilor

- Exereza releurilor ganglionare adiacente tumorii primitive este întotdeauna justificată în cancerele limfocitice.

- Ea constituie un gest curativ și trebuie să fie radicală, nelimitată la primele relee în majoritatea cancerelor, în care o recidivă ganglionară poate constitui ea însăși o cauză de deces.

- Ea permite evaluarea gradului real de invadare ganglionară și a riscului de boală metastatică infraclinică. Importanța metastazelor ganglionare, asociată cu studiul altor parametri prognostici (gradul de invadare, de diferențiere, grade citonucleare, invadare vasculară, recep-

tori hormonal în cancerul de sân ...), va condiționa atitudinea terapeutică postoperatorie.

Tehnicile de chirurgie endoscopică nu au indicație în cancerologie, căci sînt incompatibile cu evaluarea exactă a leziunilor și cu exerezele largi necesare.

Chirurgia metastazelor

- Poate fi *radicală*, pentru metastazele limitate la un organ (ficat, plămîn) și puțin numeroase, a căror exereză este compatibilă cu funcția organului.

Indicarea unei asemenea chirurgii trebuie să țină cont de intervalul de apariție a metastazelor în raport cu tratamentul tumorii primitive și de timpul de dublare a metastazelor. Ea trebuie precedată și urmată de un tratament sistemic, atunci cînd tumoarea este chimiosensibilă.

Anumite metastaze cerebrale, în funcție de sediul lor și al cancerului primitiv în cauză, și de evolutivitatea acestuia, au indicată o asemenea chirurgie, permițînd remisiuni lungi și confortabile.

Indicațiile de grefă de organ (transplant hepatic) rămîn excepționale, datorită modului de evoluție a bolii canceroase.

- Chirurgia metastazelor este cel mai frecvent *paleativă*, fiind reprezentată de chirurgia complicațiilor hemoragice, de ridicare a unei compresiuni medulare prin laminectomie, asociată sau nu cu o osteosinteză, de tratamentul obstrucțiilor biliare, digestive, urinare, de chirurgia metastazelor osoase cu risc de compresiune medulară sau de fractură, de chirurgia durerii. Indicațiile sînt puse în funcție de cancerul în cauză, de evolutivitatea și extinderea acestuia și de posibilitățile terapeutice, care condiționează pe termen scurt prognosticul vital.

Chirurgia în scop de reglare hormonală

Ovarectomia sau orhidectomia nu mai au indicații de principiu. Tratamentele hormonale actuale permit (analogi de LH-RH) castrări „chimice” echivalente pe plan biologic.

Chirurgia reparatorie

Ea completează adeseori gestul curativ, simultan sau într-un al doilea timp, fiind reprezentată de proteze și grefe osoase, proteze și reconstrucție mamară, plastii cutanate, plastii vezicale.

Chirurgia preventivă

Aceasta permite exereza, înainte de degenerare, a leziunilor cu risc crescut de transformare malignă. Exemplele sînt numeroase: colectomie totală în polipoza rectocolică familială, exereza endoscopică a polipilor, conizarea unei displazii de col uterin, exereza unui focar de mastoză, exereza leziunilor cutanate precanceroase (melanoza Dubreuilh, nevi, hipercheratoză ...).

Indiferent de chirurgia realizată, este necesar un maximum de date pentru adaptarea cea mai bună a conduitei terapeutice postoperatorii : protocoale operatorii care precizează exact extinderea leziunilor constatate și gesturile realizate, prelevări corect condiționate și etichetate, pentru ca analiza anatomopatologică și biologică să furnizeze un inventar cît mai complet posibil al proprietăților țesutului tumoral.

RADIOTERAPIE

J.J. MAZERON

Radioterapia reprezintă utilizarea terapeutică a radiațiilor ionizante. Originile sale datează de la începutul secolului, după descoperirea razelor X de către W. Röntgen (1895) și a radiului 226, de către P. și M. Curie (1898). Radioterapia este în principal utilizată în cancerologie pentru tratarea, în combinație sau nu cu chirurgia și/sau chimioterapia, a tumorii primitive și a adenopatiilor satelite. Radioterapia modernă s-a dezvoltat din 1950, după apariția aparatelor cu energie înaltă și după înlocuirea radiului 226 cu radioelemente artificiale. Trei tehnici sînt practicate actualmente: *teleradioterapia* sau *radioterapia transcutanată*, care utilizează fascicule de radiații care penetrează țesuturile traversînd pielea, *curieterapia*, care constă în implantarea de surse radioactive închise în tumoare sau în contact cu aceasta, într-o cavitate naturală, și, în fine,

radioterapia metabolică, care utilizează radioelemente administrate sub formă lichidă.

O radioterapie are drept obiectiv eliberarea unei doze suficiente la volumul-țintă tumoral, protejînd organele critice vecine. Doza absorbită este exprimată în grays ($1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$ de materie). Dozele necesare pentru controlul bolii sînt de 20 - 35 Gy pentru un seminom testicular, de 30 - 45 Gy pentru un limfom, de 65 - 75 Gy pentru un carcinom și de 70 - 80 Gy pentru un sarcom. Tumorile cu volum limitat sînt mai radiosensibile și dozele de mai sus pot fi astfel reduse, în cazul în care cancerul a fost operat în prealabil. Iradierea determină în țesuturile sănătoase reacții precoce care sînt reversibile în cîteva săptămîni: *radiodermită acută*, marcată printr-un eritem, o descuamare și o epilare, *radiomucită acută*, care se manifestă printr-un enantem, false membrane, dureri, *hipoplazie medulară* care determină scăderea numărului de leucocite, de plachete și de hematii, etc. De fapt, doar reacțiile tardive, care pot apărea la sfîrșitul mai multor luni sau ani, și care sînt puțin reversibile, reprezintă adevăratul factor limitant al radioterapiei: *radiodermita cronică*, marcată de o piele fină, uscată, atrofică, cu cuperoză, *mielita radică*, *nefrita cronică*, *fibroza pulmonară* etc. Acest risc de apariție al complicațiilor a determinat fixarea unor doze limită pentru fiecare țesut: 70 Gy pentru piele, 45 Gy pentru măduva spinării, 20 Gy pentru rinichi și pentru plămîni etc.

Acțiunea radiațiilor ionizante în țesuturi este la început fizică, apoi chimică și în final biologică. Particulele incidente determină ionizarea atomilor celulari. Electronii eliberați astfel distrug moleculele formînd radicali liberi, elemente instabile, capabile de a leza moleculele nobile ale celulei, în particular acizii nucleici responsabili de diviziunea celulară și de sinteza de proteine. Aceste leziuni nucleare fie pot provoca moartea celulei, fie pot fi reparate mai mult sau mai puțin complet. Ca regulă generală, țesuturile sănătoase au o capacitate de restaurare și de proliferare mai mare decît populațiile tumorale între ședințele de iradiere. De aceea, pentru a beneficia de acest efect diferențial, doza totală este fracționată și etalată în timp:

Astfel, este clasică efectuarea a 5 tratamente de 2 Gy pe săptămîină, adică o doză totală de 10 Gy.

Teleradioterapia

Aparatele de radioterapie superficială utilizează tuburi de raze X de maximum 300 kV; energia lor slabă face ca acestea să nu mai fie utilizate decât pentru cancerle cutanate (maximum de doză la suprafață, randament scăzut în profunzime). Aparatele de *telecobalt* conțin o sursă de cobalt 60, care emite fotoni gamma de 1,25 MeV; proprietățile fasciculelor lor (maximum de doză la 4 mm sub suprafață, randament în profunzime relativ crescut) fac ca aceste aparate să fie bine adaptate pentru tratamentul tumorilor capului și gâtului, ale sînului și ale membrelor. Ele tind actualmente să fie înlocuite de acceleratoare liniare, care furnizează fotoni X de 4 - 6 MV. *Acceleratoarele liniare* produc electroni de energie cuprinsă între 6 și 32 MeV, sau fotoni X de energie maximală de 25 MV. Caracteristicile fotonilor X de 10 MV sau mai mult (maximum de doză la mai mulți cm sub suprafață, randament în profunzime foarte ridicat) fac ca aceste aparate să fie adaptate tratamentului tumorilor toracelui, abdomenului și pelvisului. Proprietățile balistice ale electronilor fac ca aceștia să poată fi utilizați pentru tratarea volumelor-țintă superficiale, în special dacă acestea sînt situate în fața unui organ critic (măduva spinării, de exemplu). *Ciclotroanele* sînt aparate complexe și costisitoare care produc particule grele ce prezintă un interes biologic (neutroni) sau balistic (protoni): ele sînt rezervate tratamentului tumorilor rare și dificil de iradiat (melanoame oculare, sarcoame ale bazei craniului etc.). Toate aparatele au un colimator ale cărui fălci mobile delimitează fasciculul și îi determină dimensiunile; forma lor, rectangulară sau pătrată, poate fi modificată de măști standardizate sau personalizate, plasate sub colimator. Radioterapia modernă presupune în plus o dotare tehnică importantă: un *tomodensitometru* pentru reperarea volumului tumoral și a organelor critice, un *simulator*, aparat de radiodiagnostic care permite centrajul fasciculelor, un *sistem informatic*, pentru a efectua *dozimetria*, adică vizualizarea distribuției spațiale a dozei și calcularea timpilor de tratament. Radioterapia este efectuată prin mai multe fascicule convergente, ale căror dimensiuni, poziție și pondere sînt determinate pentru a elibera o doză omogenă tumorii și pentru a proteja organele critice: de exemplu, o poartă de intrare anterioară, una posterioară și 2 laterale, dreaptă și stîngă. Calitatea conținutului bolnavului este, în fine, esențială; poziționarea și imobilizarea bolnavului sînt asigurate de accesorii indispensabile unei

bune reproductibilități a tratamentului: fascicule-laser, craniostat, măști termoforme etc.

Curieterapia cu surse închise

Aceasta utilizează surse de iridiu 192 sau de cesiu 137, suficient de miniaturizate pentru a asigura o încărcătură diferențiată. Tuburile sînt implantate în blocul operator, sub anestezie, apoi sursele sînt încărcate aici, după controlul radiologic al aplicării și dozimetrie. Implantarea tuburilor se poate face deci cu toată minuțiozitatea dorită, căci se efectuează în atmosferă neradioactivă. Încărcarea surselor de radiații poate fi manuală sau automatizată printr-un proiector. Dispoziția surselor se supune unui sistem previzionar, numit sistemul Paris. Curieterapia se efectuează cu debit scăzut (0,4 - 2 Gy/h) sau cu debit înalt (> 12 Gy/h). Ea poate fi exclusivă sau completată cu o iradiere externă. Ea se adresează cancerelor de volum mic, bine delimitate și ușor accesibile tehnic: uter, cavitate bucală, orofaringe, piele, sîn, vezică etc.

Curieterapia metabolică

Tehnică puțin răspîndită, aceasta utilizează cel mai frecvent iodul 131, în anumite forme de cancer de tiroidă; o doză de 100 mCi (milicurie) poate fi repetată de mai multe ori.

Radioterapia este implicată în tratamentul a aproximativ o jumătate din cancerele vindecate, fie exclusiv, fie în combinație cu chirurgia sau chimioterapia: radioterapie preoperatorie sau, cel mai frecvent, postoperatorie, radioterapie precedînd sau urmînd unei chimioterapii. Ea este numită *conservatoare* atunci cînd înlocuiește o terapie mutilantă: mamectomie, laringectomie, amputație abdominoperineală etc. Deși este utilizată cel mai frecvent în scop curativ, pentru tratamentul unei tumori primitive și al primelor relee ganglionare, ea este de asemenea utilizată și pentru metastazele sau tumorile local prea avansate pentru a mai spera o vindecare, în scop citoreductor, decompresiv, antalgic sau hemostatic.

Radioterapia constituie obiectul multor progrese. *Radioterapia corporală totală* este destinată pregătirii unei alogrefe de măduvă osoasă, pentru tratarea anumitor forme de leucemii sau de aplazii. *Radioterapia cutanată totală* prin electroni de 4 MeV este utilizată pentru tratarea micozelor și a altor cîteva limfoame cutanate. Radioterapia multfrac-

ționată (mai multe fracții pe zi) permite creșterea efectului diferențial și deci a eficacității terapeutice, pentru cancerule de faringe și laringe. *Radiochimioterapie*, adică administrarea concomitentă a radioterapiei și a chimioterapiei, în special cu cisplatin, este dezvoltată pentru carcinoamele epidermoide ale faringelui, ale bronhiilor, ale esofagului și ale canalului anal. Radioterapie prin minifascicule (iradierea în condiție stereotaxică cu mai multe fascicule mici convergente) permite tratamentul malformațiilor arteriovenoase sau al tumorilor cerebrale limitate dar inextirpabile. *Radioterapie peroperatorie* constă în iradierea unei tumori profunde (rectale, pancreatice etc.) prin electroni, în cursul unei intervenții chirurgicale, după îndepărtarea organelor critice (intestin, rinichi etc.).

CHIMIOTERAPIE

Chimioterapie are drept scop eliminarea celulelor cancerose din ansamblul țesuturilor, fără a compromite prin toxicitatea sa viața organismului în care s-a dezvoltat cancerul.

Efectul citotoxic al medicamentelor utilizate în chimioterapie este datorat fie unui blocaj al sintezei acidului dezoxiribonucleic (ADN) și acidului ribonucleic (ARN) (antimetaboliți), fie anomaliilor provocate la nivelul ADN-ului preformat, fie opririi diviziunii celulare prin blocajul formării fluxului mitotic (antimitotice adevărate).

Mai multe mii de substanțe naturale sau sintetice au fost testate *in vitro* și studiate pe modele tumorale animale. Numai vreo 50 de agenți citotoxici sînt însă utilizați astăzi în clinica umană, primul dintre aceștia fiind azot-iperita, folosită din 1942.

Lipsa lor de specificitate de acțiune asupra celulelor tumorale explică toxicitatea lor asupra țesuturilor normale, cu rată de înnoire celulară rapidă. Acești agenți prezintă în plus toxicități de organ proprii. Această toxicitate, esențialmente hematologică, este principalul factor care limitează utilizarea lor.

Mod de acțiune și clasificarea medicamentelor (Tabel II-1)

- Modul de acțiune este cunoscut pentru cea mai mare parte dintre chimioterapice. Ele nu sînt active decît asupra celulelor introduse în ciclul celular, perioadă în care celula sintetizează ADN în scopul

diviziunii în două celule fiice, sau mitoză, sau asupra celulelor prezente în anumite faze ale ciclului (medicamente fază-dependente).

TABELUL II-1. Clasificarea citotoxicelor

1. Citotoxice care acționează în principal asupra sintezei de ADN				
<i>Antimetaboliți: blochează sinteza normală a bazelor purinice și pirimidinice; toate acționează în faza S. Sînt fază-dependente</i>				
Medicamente	Specialități	Mod de acțiune	Faza ciclului	Particularități
Fluorouracil	<i>Fluorouracile</i>	Antipirimidinic (ARN mesager)	S (G1 G2)	Inhibiția timidilat sintetazei. Sinergie anti-tumorală cu acidul folinic
6 Mercaptopurina	<i>Purinéthol</i>	Antipurinic	S	
Dacarbazină	<i>Déticène</i>	Antipurinic + acțiune alchilantă	S	
Metotrexat	<i>Méthotrexate</i>	Antifolic	S	Blocaj al sintezei bazelor pirimidinice și purinice, prin inhibarea dihidro-folat reductazei. Toxicitatea sa poate fi blocată de acidul folinic sau de citrovorum factor.
Nitrozo-uree CCNU BCNU Fotemustină Streptozotocină Hidroxiuree	<i>Bélustine</i> <i>Muphoran</i> <i>Zanovar</i> <i>Hydréa</i>	Antipurinic (acțiune asupra ADN-ului preformat de tip alchilare Antipurinic Antipirimidinic)	S G1 G2 S	Liposolubile, trec bariera hemato-meningee. Utilizate în tumorile neuroendocrine și tumorile carcinoide. Inhibarea ribonucleotide-reductazei

TABELUL II-1 (continuare)

II. Citotoxice care acționează asupra ADN-ului preformat Acești agenți provoacă anomalii (pontaje, ruperi) la nivelul ADN-ului, cauzând moartea diferențiată a celulelor. Aceste anomalii pot fi complet sau parțial reparate sau corectate de către celulă.				
1) <i>Agenții alchilanți</i> Creează pontaje între 2 segmente de ADN, sau între 2 puncte ale unui același segment de ADN, fixând grupările alchil pe zone moleculare bogate în electroni (grupări fosforice, azotul de la guanină ...).				
Medicamente	Specialități	Mod de acțiune	Fazele ciclului	Particularități
Ciclofosfamida Ifosfamidă Melfalan	<i>Endoxan</i> <i>Holoxan</i> <i>Alkéran</i>			Activă după transformarea metabolică de către microzomii hepatici. Fără acțiune în administrare locală
Trietilen-tiofosforamidă	<i>Thiotépa</i>	ADN preformat		Administrare locală posibilă
Mitomicina C	<i>Amétycine</i>			
Săruri de platină Cisplatin Carboplatin	<i>Cisplatine</i> <i>Paraplatine</i>	Pontaj, dar și acțiune intercalantă Inhibiție posibilă a fenomenelor de reparație a ADNului		Celule în ciclu
Hexametilmelanină	<i>Hexastat</i>	Înrudit cu alchilanții		

TABELUL II-1 (continuare)

2) Agenții intercalanți

Acești agenți, antraciline și antracen-dione, se fixează între segmentele de ADN, la nivelul platourilor formate de baze. Ei interacționează cu topo-izomeraza II, enzimă necesară conformației spațiale a ADN-ului

Medicamente	Specialități	Mod de acțiune	Fazele ciclului	Particularități
Doxorubicina Derivați / Farmorubicină TPH Adriamicină	Adriblastină Epirubicină Thepubricină	Intercalant (topoizo-meraza II, formare de radicali liberi).	G1-S-G2	Toxicitate cardiacă
Mitoxantronă	Novantronă	Intercalant + pontaje. Blocajul sintezei ADN - ARN		Derivați cu toxicitate cardiacă diminuată

3) Ruperi de ADN

Medicamente	Specialități	Mod de acțiune	Fazele ciclului	Particularități
Bleomicină	Bléomycine	Radiomimetic Rupturi monocate-nare de ADN Acțiune de tip radiomimetic	G2 endo-nucle-aze	Leziunile ADN-ului sînt rapid reparate, explicînd absența toxicității hematologice. Blocaj al leziuni-lor induse la nive-lul ADN-ului de către alchilanți. Toxicitate pulmonară

TABELUL II-1 (continuare)

III. Citotoxice care acționează la nivelul mitozei Acestea blochează mitoză în momentul formării fusului (antimitotice, otrăvuri ale fusului). În timpul metafazei, prin interacțiune cu tubulina. Sînt alcaloizi din <i>Vinca herbacea</i> (saschiu, brebenoe)				
Medicamente	Specialități	Mod de acțiune	Fazele ciclului	Particularități
Vincristină Vinblastină Vindesină Vinorelbina	<i>Oncovin</i> <i>Velbé</i> <i>Eldésine</i> <i>Navelbine</i>	Fixarea pe tubulină, care compune cito-scheletul	M	Alcaloizi naturali și derivați sintetici din <i>Vinca herbacea</i> Toxicitate neurologică
Taxanii, derivați din tisă				
Medicamente	Specialități	Mod de acțiune	Fazele ciclului	Particularități
Paclitaxel Taxoter	<i>Taxol</i>	Stabilizarea microtubulilor idem	M M	Derivat din scoarță de tisă Obținut prin semi-sinteză
IV. Alte moduri de acțiune				
VM 26 (Tenoposid)	<i>V'ehem</i>	Rupturi și joncțiuni la nivelul ADN-ului		Derivați de epipodofilotoxină
VP 16 (Etoposid)	<i>V'épéside</i>	Blocaj al topoizomerazei II. Oprirea celulelor la sfîrșitul fazei S și la începutul fazei G2	G2 - S	
Procarbazină	<i>Natulan</i>	Blocaj al sintezei de ARN de transfer (sinteză de ADN). Radicali liberi	S	

TABELUL II-1 (continuare)

Medicamente	Specialități	Mod de acțiune	Fazele ciclului	Particularități
Actinomicină D	<i>Dactinomycine</i>	ARN mesager	G1 - S	
Mitramicină	<i>Mithracine</i>	Inhibiția sintezei de ARN, ADN	S	Inhibă acțiunea osteoclastelor Utilizată în hipercalcemii

- Chimioterapicele sînt clasificate în funcție de modul lor de acțiune principal, în antimetaboliți, care blochează sinteza bazelor purinice sau pirimidinice, alchilanți, intercalanți, otrăvuri ale fusului mitotic, sau cu acțiune prin alte mecanisme (Tabel II-1).

Toxicitate

Aceasta poate fi :

- imediată, care apare chiar în momentul administrării: alergii, tulburări digestive, febră...;
- decalată cu mai multe zile în raport cu tratamentul, prin afectarea țesuturilor cu reînnoire celulară rapidă: țesut hematologic, mucoase digestive ...;
- întîrziată funcție de doze, pentru anumite medicamente care au o toxicitate de organ particulară.

□ Toxicitate hematologică

Afectarea celulelor medulare pe cale de diviziune, aparținînd celor 3 linii, se va traduce la nivel periferic printr-o leuconutropenie și o trombopenie, decalate în raport cu data tratamentului, în mod obișnuit cu 10 - 14 zile. Reparația medulară permite reluarea tratamentului după intervale de 21 - 28 de zile, în funcție de medicamentele și asocierile utilizate.

- Toate chimioterapicele, cu excepția bleomicinei, comportă o toxicitate hematologică.

- Toxicitatea metotrexatului, chiar și la doze foarte mari, poate fi controlată prin administrarea decalată de acid folinic.

- Toxicitatea asupra liniei plachetare este mai marcată la mitomicina C și la nitrozuree.

Actualmente, această toxicitate hematologică poate fi diminuată prin factori de creștere medulari (*Granulocyte Macrophage* și *Granulocyte Colony Stimulating Factors*, GM-CSF și G-CSF). Aceștia stimulează mai ales precursorii medulari ai liniei leucocitare și mai puțin pe cei ai liniei plachetare. Ei influențează puțin profunzimea nadirurilor, dar reduc durata acestora, precum și incidența și gravitatea complicațiilor infecțioase. Indicațiile lor sînt oficial rezervate utilizărilor intraspitalicești, după administrarea unor citostatice, cînd indicațiile unor asocieri în doze mari trebuie lărgite. Practicarea grefelor de măduvă, asociată sau nu cu factori de creștere, permite astăzi realizarea de chimioterapii cu doze crescute; indicațiile acestora rămîn a fi precizate. Utilizarea de IL 3 și IL 6 poate preveni trombopenia și este în curs de evaluare.

□ Toxicitate digestivă

Grețurile și vărsăturile nu mai reprezintă un obstacol pentru realizarea și urmarea regulată a chimioterapiei. Asocierea sistematică la medicamentele cele mai emetizante (săruri de Pt) a antagoniștilor de receptori nervoși 5HT3 ai serotoninei asigură o prevenire eficientă.

□ Alte toxicități

Celelalte toxicități necesită o supraveghere clinică și paraclinică regulată. Ele sînt luate în considerație pentru fiecare pacient în alegerea medicamentelor, în funcție de terenul clinic (Tabelul II-2).

TABELUL II-2. Toxicități, altele decât hematologică și digestivă

<i>Mucoasă</i>		
<i>Toxicități</i>	<i>Medicamente</i>	
Stomatită Esofagită	Metotrexat Fluorouracil Antraciline Bleomicină	- Prevenite, diminuate de o bună igienă bucală - S-a propus o protejare prin frig (gheață) în momentul tratamentului - Triflucan* - Ser bicarbonat izoton + Fungizone* (băi de gură) - Vitamina E (aplicații locale bucale)
Intestinale (diaree)	Fluorouracil	- Risc major dacă se administrează simultan acid folinic. - Tratament simptomatic : rehidratare, medicamente care diminuează motilitatea intestinală, opiacee orale. Corectarea tulburărilor ionice: hipokaliemie
Vezicale (Cistită hemoragică)	Ifosfamidă Ciclofosfamidă (doze mari)	- Tratament printr-o hidratare corectă și administrare simultană de Mesna (Uromitexan)
<i>Piele, Fanere</i>		
<i>Toxicități</i>	<i>Medicamente</i>	
Alopecie	Actinomicină Antraciline Alchilanți (ciclofosfamidă) Alcaloizi din Vinca herbacea și ai podofilotoxinei Bleomicină Fluorouracil (administrare în perfuzie continuă prelungită)	- Purtarea unei căști refrigerante în timpul tratamentelor diminuează acest risc, întotdeauna reversibil la oprirea administrării medicamentelor în cauză. - Hiperpigmentare - Sindrom de descumare a mâinilor și a picioarelor

TABELUL II-2. (continuare)

<i>Inimă</i>		
<i>Toxicități</i>	<i>Medicamente</i>	
Cardiomiopatie cu insuficiență cardiacă. Acest risc contraindică utilizarea antracilinelor și antracedionei în caz de insuficiență cardiacă, infarct de miocard recent, de tulburări de conducere atrio-ventriculare sau de bloc de ramură	Antraciline Antracedionă	- riscul acestei toxicități crește cu dozele cumulate Doze maxime admisibile : pe cord sănătos Adriamicină 550 mg/m ² Epirubicină 800 - 900 mg/m ² Mitoxantronă 160 mg/m ² Doze diminuate în caz de factori de risc cardiovasculari, de radioterapie toracică anterioară Supraveghere regulată : clinică, electrică, ecocardiogramă : index de ejeție sistolic
Insuficiență coronariană acută	Fluorouracil	Accident rar în raport cu utilizarea acestui medicament. Poate surveni în absența factorilor de risc coronarieni, prin spasm al arterelor coronare.
<i>Plămâni</i>		
<i>Toxicități</i>	<i>Medicamente</i>	
Pneumopatie interstițială și Fibroză pulmonară	Bleomicină	Fibroza este ireversibilă : doza cumulată admisibilă este de 200 mg/m ² . Doză diminuată în caz de factori de risc (BPOC*, radioterapie toracică anterioară ...). Supraveghere clinică, radiologică, TLCO**. Toxicitate crescută de către vincristină, oxigenoterapie la concentrații crescute, radioterapie toracică
Pneumopatie interstițială	Mitomycină C Metotrexat	Rară Reversibilă spontan și sub corticoizi Pneumopatie de tip alergic

TABEL II-2 (continuare)

<i>Neurologică</i>		
<i>Toxicități</i>	<i>Medicamente</i>	
Polinevrite senzitivomotorii periferice Constipație A VIII-a pereche craniană	Cisplatin ++ Vincristină ++ Vindesină ++ Velbé ++ Hexametilmelamină + Vinorelbin +/- Cisplatin	Toxicitate de apariție progresivă Supraveghere clinică (parestezii, ROT) Rare paralizii motorii intestinale Toxicitate neurologică mai puțin marcată față de alți alcaloizi de <i>Vinca herbacea</i> . Afectare cohleară ++. Supraveghere prin audiogramă
<i>Ficat</i>		
<i>Toxicități</i>	<i>Medicamente</i>	
Hepatită	Purinetol Metotrexat Nitrozo-uree	Supraveghere biologică
<i>Rinichi</i>		
<i>Toxicități</i>	<i>Medicamente</i>	
Insuficiență renală	Mitomycină C Cisplatin Streptozotocină	Insuficiență renală cronică (hemoliză, microangiopatie). Doză cumulată > 50 mg/m ² . Supraveghere: clearance de creatinină; progresivă, frecventă după o doză cumulată de 1g Insuficiență renală acută Sindrom Fanconi
<i>Gonade</i>		
<i>Toxicități</i>	<i>Medicamente</i>	
- Sterilitate foarte probabilă - Sterilitate probabilă - Sterilitate puțin probabilă	Agenți alchilanți. Procarbazină Antraciline. Vinblastină. Săruri de Pt. Metotrexat, 5 Fluorouracil, 6 Mercaptopurina, Vincristina	
<i>Risc carcinogenic crescut</i>		
Toate alchilantele, Procarbazona și Nitroz-ureea		

* Bronhopneumopatie cronică obstructivă

** Transfer alveolocapilar de oxid de carbon

Realizări practice ale chimioterapiei

Tratamentele cu un singur medicament sînt rare.

Asocierile de medicamente comportă citostatice cu mod de acțiune diferit, fără toxicitate cumulativă, adeseori sinergice, cu eficacitate dovedită pentru sediul tumoral și tipul histologic al cancerului de tratat.

Alegerea medicamentelor depinde, de asemenea, de pacienți: vîrstă, patologii anterioare sau asociate cancerului care pot fi agravate sau care pot contraindica un medicament.

□ **Tratament sistemic : chimioterapia**

- Poate preceda tratamentul locoregional al cancerului (situație neoadjuvantă), pentru a acționa simultan asupra leziunii primitive și asupra metastazelor infraclinice, uneori permițînd exereze considerate inițial imposibile, sau limitînd amploarea acestora, cu conservarea funcției de organ.

- Poate completa tratamentul locoregional (situație adjuvantă) vizînd eradicarea metastazelor infraclinice.

- Aplicată în situație metastatică, poate fi curativă în anumite cancere foarte chimiosensibile, sau poate antrena lungi perioade de remisiune, cu cîștiguri de supraviețuire și confort.

- Mult mai rar, chimioterapia este administrată simultan cu exereza chirurgicală a cancerului primitiv, în tratament perioperator. În cancerle colorectale au fost propuse chimioterapii intraportale.

- Poate fi asociată radioterapiei, pentru a-i crește efectele citotoxice, hormonoterapiei în cancerle hormonodependente, pentru a acționa sinergic asupra celulelor hormonosensibile și nonhormonosensibile.

Administrarea sistemică intravenoasă, facilitată de utilizarea camerelor de perfuzie subcutanate, poate fi intermitentă, prin perfuzii scurte pe una sau mai multe zile sau continuă, pe perioade lungi. Se poate practica o alternanță de asocieri medicamentoase diferite sau cu secvențe de radioterapie.

□ **Tratament locoregional**

Anumite citostatice pot fi administrate în seroase, pleură, pericard, peritoneu, intratecal sau în vezică.

Administrarea intraarterială permite o administrare mai selectivă, cu un câștig în concentrație, în anumite sedii anatomice și situații clinice, în situație neoadjuvantă, adjuvantă sau metastatică: sarcoame ale membrilor, tumori ORL, pelvine, metastaze hepatice ...

Limitele chimioterapiei

Nu toate cancerurile au aceeași chimiosensibilitate. Aceasta este variabilă, în funcție de tipul histologic și de la un cancer la altul, pentru o aceeași histologie. În afară de toxicitate, chimioterapia se confruntă cu fenomene de rezistență.

Rezistența secundară a proceselor de reparație a anomaliilor induse de medicamente la nivelul ADN-ului.

Rezistența legată de factori mecanici. Aceasta este secundară fie unei diminuări a vascularizației tumorale, unei scleroze vasculare după iradiere, fie unor obstacole anatomice - contiguitate a celulelor endoteliale la nivel cerebral.

Rezistența prin mecanisme biologice. Prezintă dintru început sau dobândită sub tratament, această rezistență poate fi legată de :

- o diminuare a transportului intracelular al medicamentelor;
- o modificare a enzimelor-țintă ale citostaticelor, prin amplificare genetică sau schimbarea structurilor enzimei (dihidrofolat reductaza și metotrexatul, topo-izomeraza II și antraciclinele);
- o modificare a transformării enzimatică a citostaticelor în metaboliți activi, sau invers, o degradare accelerată a citostaticelor în metaboliți inactivi;
- o detoxifiere celulară crescută, printr-o sinteză crescută de metalotioneine, determinată de glutathion transferază;
- repararea leziunilor induse la nivelul ADN-ului;
- apariția unei rezistențe pleiotropice sau „multi-drug resistance” (MDR), legată de o hiperexpresie a unei glicoproteine de membrană (GP 170), codificată prin gena MDR.

Această rezistență printr-un reflux activ este simultană pentru alcaloizii de Vinca, epidofilotoxine și antracicline, atunci când celula a fost expusă la unul dintre aceste medicamente.

Mai multe produse care pot atenua această rezistență (verapamil, tamoxifen, ciclosporină, fenotiazine) se află actualmente în curs de evaluare clinică.

Aceste rezistențe, aflate la originea „scăpărilor” terapeutice, impun schimbarea tratamentului cu medicamente care au un mod de acțiune diferit.

HORMONOTERAPIE

Anumite cancere utilizează hormoni steroidieni sau peptidici drept factori de creștere. Acest rol de factor de creștere este major pentru cancerule hormonodependente: de sân, care este estrogeno-dependent și de prostată, care este androgenodependent.

Această hormonodependență a fost demonstrată și a avut implicații practice înainte de a-i fi explicate mecanismele biologice. În 1896, Beatson a demonstrat efectul benefic al castrării la femeile neafiate la menopauză, care aveau un cancer de sân. Huggins, în 1950, a evidențiat rolul androgenilor ca factor de creștere al cancerului prostatic.

Începînd din 1980, receptorii pentru hormonii steroidieni și peptidici au fost detectați în numeroase cancere. Acești receptori specifici și funcționali permit hormonilor să transmită un mesaj mitogenic celulelor care posedă receptorii, prin fixarea complexului hormon-receptor pe o secvență de ADN nuclear, pentru hormonii steroidieni, sau prin activarea mesagerilor secunzi, pentru hormonii peptidici.

Hormonoterapia vizează blocarea acestui mesaj de proliferare. Pentru hormonii steroidieni :

- fie prin suprimarea glandelor endocrine, loc principal de sinteză și de secreție a estrogenilor (ovare) și a androgenilor (testicule);

- fie prin inhibarea secreției antehipofizare de stimuline (FSH și LH), prin analogi de LH-RH hipotalamic. Acești analogi agoniști determină la nivel periferic o castrare chimică, echivalentă pe plan biologic unei castrări chirurgicale;

- fie prin blocarea mesajului hormonal chiar la nivelul celulelor tumorale țintă, prin administrarea de analogi estrogenici sau androgenici (antiestrogeni și antiandrogeni). Aceștia se fixează în mod competitiv cu hormonii naturali pe receptorii specifici, dar fără a transmite mesajul mitogen;

- fie prin administrarea de hormoni naturali, care au un efect inhibitor asupra proliferării, în mod direct, sau prin retrocontrol negativ asupra axului hipotalamo-hipofizar: estrogeni în cancerul de prostată, progestative în cancerul de sân.

O inhibiție mai completă a sintezei de estrogeni și androgeni se poate obține prin medicamente cu efect antiaromatază. Această enzimă este necesară sintezei corticosteroizilor de androgeni și conversiei androgenilor în estrogeni la nivelul țesutului adipos și muscular, la femeia la menopauză. Prezentă la nivelul celulelor canceroase la nivelul sînelui, această enzimă poate induce această conversie la acest nivel, putînd fi responsabilă de un mesaj de proliferare de tip autocrin sau paracrin.

Cancer de sân

În cancerul de sân, dozarea receptorilor pentru estrogeni (RE) și pentru progesteron (RP) trebuie efectuată totdeauna. 50% din totalul cancerelor de sân prezintă simultan RE și RP la niveluri superioare valorii-prag măsurate în femtomoli/mg de proteină : RE 10 femtomoli, RP 15 femtomoli. Procentajul de cancere cu receptori prezenți și nivelul receptorilor cresc după menopauză și cu cît se înaintează în vîrstă după aceasta.

Acest nivel este corelat cu gradul de diferențiere și constituie un indice prognostic. Indicele este cu atît mai bun cu cît nivelul este mai ridicat, traducînd un grad de diferențiere mai mare.

Expresia acestor receptori nu este uniformă într-o aceeași tumoră și nu este stabilă în cursul evoluției tumorale. Ea este descrescătoare între tumoare primitivă, metastazele ganglionare și viscerale.

Tratamentul hormonal poate influența negativ creșterea tumorală pentru 30% din totalul cancerelor de sân, pentru 80% din cancerele cu receptori prezenți, dar, de asemenea, și pentru 8% din cancerele în care

receptorii nu au putut fi evidențiați. Probabilitatea de răspuns și de durată a răspunsului este corelată cu conținutul de receptori și cu funcționalitatea acestora.

Hormonoterapia este utilizată în situație metastatică sau adjuvantă, singură sau asociată chimioterapiei, în funcție de datele furnizate de analiza țesutului tumoral. Hormonoterapia prin antiestrogeni ca terapie unică, prelungită, a demonstrat un beneficiu de supraviețuire fără recidivă și de supraviețuire la femeia la menopauză, în situație adjuvantă.

Cancer de prostată

80% din cancerele de prostată posedă receptori pentru dihidrotestosteron, forma activă a testosteronului, obținută prin acțiunea 5-alfa-reductazei.

Hormonoterapia reprezintă tratamentul major de primă intenție al cancerului de prostată, vizînd să suprimă, prin castrare chirurgicală sau chimică (analogi de LH-RH) sinteza testiculară (celulele Leydig) de testosteron sau să blocheze mesajul de proliferare la nivelul celulelor tumorale, prin antiandrogeni.

Tratamentul hormonal în situație metastatică antrenează o ameliorare clinică în 75% din cazuri. Regresii tumorale obiective, durabile, sînt observate în 50 - 60% din cazuri. Administrarea de medicamente antiaromatază, pentru inhibarea sintezei corticossuprarenaliene de androgeni, completează castrarea. Estrogenii, foarte eficienți, sînt mai puțin utilizați astăzi, datorită riscurilor cardiovasculare la pacienții în vîrstă. Progestativele, antiestrogenii, ketoconazolul, ca a doua linie de tratament, pot induce regresii în 10 - 20% din cazuri.

Cancer de endometru

Hormonoterapia ocupă un loc notabil în cancerul de endometru, în cadrul căruia progestativele în doze mari, sub formă de medroxiprogesteron, au un efect antitumoral în 30% din cazuri.

Actualmente, tratamentul hormonal ocupă un loc major în cancerele de sîn și de prostată. Rolul exact al hormonilor steroidieni și peptidici în celelalte cancere care posedă acești receptori rămîne încă de evaluat.

Somatostatina face obiectul a numeroase studii. Acest antifactor de creștere fiziologică inhibă secreția antehipofizară de hormoni de creștere. Acest lucru determină la nivel hepatic o oprire a sintezei de factor de creștere insulenic de tip I, implicat în numeroase cancere. Somatostatina blochează direct, la nivelul țesuturilor periferice, secreția de diverși factori de creștere peptidici (bombezina, factor de secreție al gastrinei, implicat în creșterea cancerelor anaplazice bronhice cu celule mici, în mod autocrin sau paracrin).

IMUNOTERAPIE

„Depresia imunitară” constatată în stările canceroase nu este legată de o diminuare a conținutului de celule imunitare. Mecanismele de apărare imunitară sînt prezente, dar sînt incapabile să-și îndeplinească rolul atunci cînd cancerul este stabilit clinic. În acest caz, celulele tumorale sînt protejate de contactul cu celulele imunitare printr-o barieră constituită, între altele, de proteine ale inflamației. În plus, celulele tumorale sînt capabile de a inhiba acțiunea macrofagelor sau de a le utiliza în profitul lor, determinîndu-le să secrete factori de creștere sau stimuli pentru acestea din urmă. Cancerele ar putea reinduce și majora expresia limfocitelor T supresoare la nivelul țesutului timic reactivat.

Incidența cancerelor (cele mai frecvente: sîn, bronhii și tubul digestiv) nu este crescută de către o imunodepresie prelungită. Aceasta, iatrogenă sau prin infecție virală (SIDA), induce cancere particulare : limfoame nonhodgkiniene, sarcom Kaposi.

Aceste date explică impactul minim al imunoterapiilor încercate în cea mai mare parte din cancere.

- *Încercările de imunoterapie activă nespecifică prin microorganisme sau prin extracte bacteriene cu proprietăți imunostimulante (BCG, *Corynebacterium parvum* ...)* în tentativa activării macrofagelor și a subclaselor de limfocite T, s-au soldat cu eșecuri, după administrare sistemică sau locoregională.

Totuși, administrarea lor locală, *in situ*, în contact direct cu celulele tumorale, a permis obținerea de distrucții tumorale: BCG în instilație intravezicală, în cancerele superficiale ale vezicii, injectarea nodulilor

tumorală subcutanați metastatici, sau a melanoamelor maligne, *Corynebacterium parvum*, injectat în seroasele care sînt sediu de metastaze...

- Acțiunea antitumorală a interferonilor alfa, beta și gamma este explicată în parte printr-o acțiune imunostimulantă asupra celulelor *natural killer* (NK) și asupra limfocitelor T citotoxice, prin creșterea expresiei antigenelor de histocompatibilitate.

Activitatea lor antiproliferativă, prin blocarea celulelor în faza G0 și G1, proprietățile lor de diferențiere care conduc la apoptoză, activitatea lor antiangiogenică, dețin probabil un rol important în activitatea lor în leucemiile cu tricholeucocite și în cele mieloide cronice, în anumite limfoame T și în mieloame. Rezultatele observate recent la asocierea interferonului alfa cu acidul 13-cis-retinoic în cancerul cutanat malpighien și în cele epidermoide ale colului uterin, pledează în acest sens.

S-au obținut rezultate favorabile obiective (15- 20%) în cancerul de rinichi și în melanoamele maligne și, în mai mică măsură, în sarcomul Kaposi.

Interleukina 2

Acest factor de proliferare și de activare a limfocitelor T, descoperit în 1976, este secretat de limfocitele T activate de către interleukina 1, de origine macrofagică.

În afară de stimularea și proliferarea celulelor T, interleukina 2 (IL 2) crește citotoxicitatea celulelor NK (în sinergie cu interferonii) și este capabilă de a transforma limfocitele T inactive în limfocite active, celulele LAK (pentru *lymphocytes activated killer*).

Această citocină, actualmente produsă prin inginerie genetică, a constituit obiectul a numeroase încercări terapeutice.

Rezultate pozitive s-au obținut în 2 tipuri de cancer, cancerul de rinichi și melanomul malign, cu, respectiv, 15 - 20% și 20 - 25% răspunsuri obiective, dar cu un procentaj minim de răspunsuri complete, cu prețul unei importante toxicități.

Adăugarea de LAK, activate *in vitro* și reinjectate cu IL 2, nu a îmbunătățit în mod semnificativ aceste rezultate.

Numeroase probleme rămân a fi rezolvate în ceea ce privește costul ridicat și toxicitatea acestor tratamente : schema de administrare optimă, sinergie posibilă cu chimioterapia, celelalte citocine ...

Actualmente, se efectuează cercetări pentru ameliorarea specificității limfocitelor citotoxice :

- Prelevare și activare *in vitro* de limfocite care infiltrează țesutul tumoral (*tumor infiltrating lymphocytes*, TIL), sau izolate din ganglionii care drenează tumoarea.

- Inserția în genomul TIL de gene care codifică interferonii sau *tumor necrosis factor* (TNF), putînd permite secreția acestora la nivelul aceleiași tumori, inserția unei gene care codifică receptorul de IL 2, sau a unei gene pentru un antigen tumoral „specific”.

- Activarea *in vitro* a limfocitelor pacientului în prezența celulelor canceroase extrase din tumoarea de tratat (*Tumor activated killer lymphocytes*, TAK).

Anticorpii monoclonali

Din 1975, data debutului producției de anticorpi monoclonali (ACMC) prin tehnică de hibridare, s-au efectuat numeroase lucrări și cercetări clinice în cancerologie. ACMC au fost utilizați ca terapie unică, sau ca vectori pentru citostatice, toxine, sau cuplați cu izotopi radioactivi.

Rezultatele terapeutice sînt actualmente minime.

Activitatea unor astfel de abordări imunoterapice și speranța unei „vaccinări antitumorale” nu este realmente de imaginat decît dacă determinanți antigenici specifici tumoralii sau exprimați în măsură mai importantă pe celulele tumorale în raport cu celulele normale există și pot fi identificați și purificați.

AGENȚI REDIFERENȚIANȚI ȘI ANTIPROLIFERANȚI

Actualmente sînt posibile în cancerologie noi abordări terapeutice, în afara chimioterapiei și radioterapiei. Chimioterapia și radioterapia determină leziuni la nivelul ADN-ului și antrenează o moarte celulară postmitotică. Această distrucție este neselectivă față de celulele tumorale

și normale și se lovește de mecanismele de rezistențe abordate în capitolul privind chimioterapia.

Achizițiile în cunoașterea proceselor de diferențiere celulară, în cunoașterea factorilor de creștere și a procesului mitogen, permit abordarea diferită a tratamentului celulelor canceroase.

Privarea unei celule canceroase de factorii săi de creștere, menținerea sa în latență în faza G0 a ciclului celular, sau conducerea sa la o diferențiere completă, antrenează moartea celulei prin apoptoză, fenomen fiziologic propriu oricărei celule necanceroase, diferențiată în totalitate.

Medicamentele rediferențiante și antiproliferante există, mecanismul lor intim de acțiune la nivel intracelular nu este însă cunoscut încă în totalitate. Adeseori sinergice între ele și cu chimioterapia, ele fac obiectul unor numeroase studii clinice.

Agenți rediferențianți

□ Vitamine și acizi retinoici

Vitamina A și derivații retinoici au un rol important în diferențierea celulelor și a țesuturilor normale, la fel ca și în morfogenează. Activitatea lor în cancerologie este legată de numeroase mecanisme, rezumate în tabelul III-3.

Rolul fiziologic al diferiților acizi retinoici 13 cis și al receptorilor lor nucleari individualizați actualmente, rămâne să fie precizat.

Totuși, posibilități terapeutice sînt deja disponibile : corectarea prin doze mari de vitamină A și de acid 13 cis retinoic a displaziilor și metaplaziilor, - incidență diminuată a cancerelor epidermoide secundare după un tratament radical al unui cancer epidermoid ORL primar -, rediferențiere, cu ajutorul oricărui derivat trans, a celulelor leucemice promielocitare. Sînt de exploatat sinergii cu chimioterapia (inhibiție a transformării în fenotip rezistent ?) și cu alte medicamente cu activitate rediferențiantă, de exemplu cu vitamina D3 hidroxilată, cu interferonii alfa și cu esterii acidului butiric.

TABELUL II-3. Mecanisme de acțiune a vitaminei A și a acizilor retinoici

- *Antiinițiere*
- *Antipromovare :*
 - Inhibarea ornitindecarboxilazei și deci a sintezei de poliamine,
 - Efecte antipromotorii directe,
 - Inhibarea factorilor transformanți (TGF alfa),
 - Inducerea expresiei de TGF beta.
- *Acțiune asupra membranelor celulare:*
Corectarea pierderii inhibiției de contact și a adezivității celulelor
- *Blocajul celulelor în faza G1 a ciclului celular*
- *Rediferențiere:*
 - A celulelor tumorale,
 - A anomaliilor precanceroase : metaplazii malpighiene, displazie.
- *Efecte imunitare ?*
 - Activarea macrofagelor, a celulelor ucigașe naturale
 - Stimularea secreției de IL 2 de către limfocitele T
- *În asociere cu chimioterapia, blochează sau întârzie apariția rezistențelor.*

□ Vitamina D3 hidroxilată

Această formă activă a vitaminei D poate induce o inhibiție a creșterii și o diferențiere a mai multor linii de cancere umane. Încercările clinice sînt în curs.

Agenți antiproliferanți

□ Antiprostaglandinele

Prostaglandinele PGE 2 și PGF 2 alfa sînt implicate în inițierea și în creșterea tumorală.

Activitatea antitumorală a antiprostaglandinelor, observată în numeroase modele experimentale, există în clinică, cu posibilitatea de regresie tumorală completă, sau de stabilizare îndelungată, în cancerele multitratate sau rezistente la tratamentele convenționale.

□ Difluoro-metilornitina

Ea blochează ornitindecarboxilaza, enzimă necesară sintezei poliaminelor. Ea are proprietăți antiproliferante, demonstrate pe modele experimentale. Încercările clinice sînt în curs.

□ Suramina

Această moleculă polianionică, utilizată inițial ca antiparazitar, are o activitate antimitogenă. Ea inhibă în mod reversibil fixarea factorilor de creștere (EGF, PDGF, FGF) la nivelul receptorilor acestora. Rezultate pozitive au fost observate în clinică în limfoamele nonhodgkiniene, în cancerul de prostată, în sarcomul Kaposi. Încercările clinice continuă, derivați mai puțin toxici fiind în curs de sinteză.

Acești „agenți” rediferențianți și antiproliferanți, cu moduri de acțiune complementare, fac obiectul a numeroase studii fundamentale și clinice. Nu mai este utopic să se blocheze factorii de creștere, să se inhibe mesajele de diviziune, să se forțeze celulele canceroase să se diferențieze, pentru a le conduce la apoptoză.

TRATAMENTELE VIITORULUI APROPIAT

Ne limităm să indicăm aici cîteva orientări posibile, deja așteptate, sau chiar schițate.

a) Anticorprii monoclonali, dacă vor deveni realmente specifici pentru diversele tumori, fapt controversat încă, ar putea fi cuplați fie cu o toxină, fie cu un izotop radioactiv, constituind astfel un „cap căutător”.

b) Antifactorii de creștere specifici ar putea să fie forme complexe cu factori endocrini, sau să acționeze ca analogi și să ocupe receptorii corespunzători, la fel cum acționează tamoxifenul față de estrogeni.

c) Se speră că oligonucleotidele antisens, specifice pentru ARN-ul unei anumite gene vizate, vor putea străbate barajul ribonucleazelor, venind să se lege cu o secvență complementară pentru a împiedica trans-

formarea în proteine a uneia sau mai multor gene. Aceasta ar putea constitui arma ultimă, în caz că ar deveni operațională.

TERAPII GENETICE

Actualmente, mai multe strategii sînt în studiu și poate vor beneficia de progresele așteptate, atît în cunoașterea genomului și a mecanismelor de control transcripționale, cît și în domeniul biotehnologiilor.

a) *Creșterea imunoreactivității gazdei față de tumori* este actualmente cercetată prin introducerea *in vivo* de limfocite autoloage, presupuse a se dirija spre situsurile tumorale, transfectate în prealabil cu genele TNF și de IL 2.

b) *Inactivarea genelor de proliferare* face obiectul unor studii, care privesc oligonucleotidele, numite antisens, susceptibile de a se fixa pe secvențele de ARN-mesager ale acestor gene, pentru împiedicarea transformării lor în proteine. Supraviețuirea acestor molecule antisens se lovește actualmente de distrugerea lor în proteine.

c) *Reintroducerea genelor marcante*, antioncogenele, poate fi efectuată *in vitro* prin transferarea directă a genei. *In vivo*, este indicat ca gena să fie reunită cu un vector viral defectiv, capabil de a se introduce în celulele țesutului vizat. Injectarea unui promotor selectiv poate eventual ameliora transcripția.

d) *Obținerea prin inginerie genetică de anticorpi* împotriva țintelor moleculare va fi utilizată cu scopul de a bloca proliferarea permanentă a celulelor canceroase.

e) *Introducerea, prin vectori virali, de gene care cresc reglarea negativă a proliferării*, poate fi de asemenea avută în vedere, precum, de exemplu, gena care codifică pentru GCF (GC factor), o proteină care scade activarea diverselor gene implicate în cancer. Introducerea de gene sinucigase care determină celulele tumorale să se autodistrugă prin apoptoză, sau introducerea de gene care conferă celulelor tumorale o sensibilitate particulară la medicamentele citotoxice, reprezintă abordări terapeutice în curs de evaluare.

STRATEGII TERAPEUTICE

L. ISRAËL, J.-L. BREAU

TUMORI PRIMITIVE OPERABILE

CHIMIOTERAPIA TUMORILOR PRIMITIVE OPERABILE

a) Tratamentul chirurgical trebuie efectuat aproape întotdeauna, excepție făcând poate doar anumite tumori mamare, foarte limitate, curabile prin radiocurieterapie. Am văzut că rezecția chirurgicală trebuie să fie cât mai largă posibil și, bineînțeles, trebuie efectuată precoce. O amânare a timpului chirurgical cu 6 săptămîni reprezintă un risc suplimentar de metastaze, în situația în care 30% din tumori au un timp de dublare < 40 zile. Intervenția ganglionară trebuie de asemenea să fie foarte extinsă.

b) Chimioterapia preoperatorie poate fi utilă, atunci cînd este vorba despre tumori sensibile. Ea este necesară în cazurile în care intervenția este judecată a fi la limita posibilităților de exereză, precum, de exemplu, în anumite cancere bronhice cu o invadare parietală. Nici un studiu nu a putut demonstra indispensabilitatea chimioterapiei în cazul în care chirurgia nu prezintă dificultăți particulare.

c) Chimioterapia preoperatorie reprezintă un concept încă prea puțin studiat. Mai multe argumente experimentale pledează în favoarea unui retrocontrol al marilor mase tumorale asupra metastazelor microscopice. Acestea din urmă suferă un puseu brusc de creștere în orele care urmează

ablației tumorii primitive. O chimioterapie de 3 - 5 zile, care începe pe masa de operație, pare a fi *a priori* o protecție bună. Ea este oricum fără pericol. Această chimioterapie trebuie studiată în mod prospectiv și riguros la nivelul mai multor sedii, de exemplu intestin, sîn, plămîn.

d) Chimioterapia postoperatorie sistematică a intrat actualmente în obișnuință pentru cancerele de sîn. Studiile au demonstrat că această chimioterapie este utilă pentru cancerele bronhice, colorectale, ovariene și ORL. Controverse există însă asupra intensității și duratei sale. Dacă se dorește eradicarea micrometastazelor diseminate, care prin definiție sînt alcătuite din celule mai agresive și mai rezistente decît cele ale tumorii primitive, trebuie lovit puternic și îndelung. Un tratament „ușor” de 6 luni este insuficient, fapt dovedit de numărul recidivelor pe termen mediu. În plus, s-a menționat deja că tratamentul trebuie proporționat cu importanța factorilor prognostici. O invadare ganglionară majoră necesită un tratament mai prelungit decît o invadare limitată. Din acest punct de vedere, tumorile N^- gradul III, trebuie tratate ca și cum ar fi N^+ .

e) Chimioterapiile regionale sînt încă puțin utilizate. Tumorile cu propagare locoregională (ovariene, tumori ORL), anumite tumori ale sînului cu extindere cutanată limfatică, anumite melanoame ale membrilor, beneficiază în caz de recidivă de chimioterapii intracavitare sau intraarteriale. Aceste proceduri merită să fie studiate în administrare postoperatorie sistematică, deci pentru prevenirea recidivelor în cazurile adecvate.

RADIOTERAPIA TUMORILOR PRIMITIVE OPERABILE

a) Iradierea preoperatorie sistematică a cazurilor normal operabile nu mai este decît rareori practică. Ea avea drept scop reducerea amplitudinii unei intervenții considerate prea agresive. Dar, în astfel de cazuri, chimioterapiile reușesc același lucru și au avantajul suplimentar al unui tratament sistemic.

b) Iradierea preoperatorie însă, cîștigă teren. Ea necesită o aparatură și instalații de natură specială. Această metodă pare a reprezenta un atu suplimentar în anumite cancere abdominale sau pelvine întinse.

c) Radioterapia postoperatorie își păstrează foarte multe indicații. Ținând cont de fibroza vasculară determinată de radioterapie și care se opune penetrării chimioterapiei, pare legitim să se practice chimioterapia postoperatorie mai întâi, terminând tratamentul printr-o iradiere a patului tumoral, a ariilor ganglionare afectate inițial și chiar a ariilor ganglionare aparent normale, dar cu risc de a fi afectate (ganglioni supraclaviculari sau mamari interni în cancerele de sân, ganglioni abdominotoracici în carcinoamele testiculare etc.).

HORMONOTERAPIA TUMORILOR PRIMITIVE OPERABILE

În cazul cancerelor de sân și de prostată, hormonoterapia adjuvantă postoperatorie este indicată în cazurile care vor fi tratate pentru astfel de tumori. Ea trebuie instituită în mod precoce, sistematic, fiind asociată cu alte modalități terapeutice, pe perioade ce se întind de-a lungul mai multor ani.

IMUNOTERAPIA TUMORILOR PRIMITIVE OPERABILE

Studiile în curs privind stimularea imunitară nespecifică au eșuat. Interleucina 2 reprezintă un tratament prea greu și aleatoriu, pentru a fi propus în astfel de condiții. Această terapie este rezervată cazurilor metastatice. Interferonul alfa va avea probabil indicații ca tratament adjuvant în anumite cancere de rinichi și în anumite melanoame cu prognostic prost. În ceea ce privește vaccinurile specifice, acestea se află încă în studiu.

STRATEGII COMBinate ÎN TUMORILE PRIMITIVE OPERABILE

Cu excepția stadiului T1 N⁰ grad I, pentru care doar chirurgia singură vindecă 75% din cazuri, este întotdeauna indispensabilă punerea la punct a strategiilor combinate, care se inspiră din cele ce au fost discutate mai sus. Din acest motiv astfel de strategii trebuie stabilite în prealabil, într-un cadru pluridisciplinar.

TUMORI LOCALIZATE INOPERABILE

CHIMIOTERAPIA TUMORILOR LOCALIZATE INOPERABILE

a) Astăzi, ea a devenit o armă, deși în urmă cu un deceniu nu putea fi considerată astfel. Totuși, chiar și astăzi, aceste tumori sînt adeseori doar iradiate de primă intenție, apoi lăsate să evolueze spontan.

b) Ea trebuie să țină cont de chimioterapiile efectuate anterior. Este posibil de multe ori ca să întîmpine rezistențe la chimioterapice administrate anterior. Tratamentul trebuie deci compus, pe cît posibil, din produși care nu au fost încă utilizați.

c) Aceste tumori sînt de obicei întinse și invazive, deci cu o malignitate care a progresat. Este deci utilă administrarea unor combinații de chimioterapice „grele”, asociind pe cît posibil agenți capabili de a inhiba rezistența pleiotropă, substanțe aflate încă în studiu.

d) Se poate întîmpla ca aceste chimioterapii să determine regresii suficient de importante încît o chirurgie, considerată inițial imposibilă, să devină realizabilă. Nu trebuie deci ezitat în a practica această chirurgie atunci cînd este posibil, chiar dacă aceasta presupune reluarea unui tratament sistemic, urmat de radioterapie.

e) În schimb, dacă după maximum 3 cure tumoarea nu a regresat și, *a fortiori*, dacă aceasta a progresat, este indispensabil fie de a se schimba chimioterapia, fie de a se trece la o radioterapie.

RADIOTERAPIA TUMORILOR PRIMITIVE INOPERABILE

a) Ea este întotdeauna indispensabilă și trebuie practică la dozele maxime tolerate.

b) Datorită motivelor menționate anterior, ea nu trebuie să preceadă, ci să urmeze chimioterapia.

c) În plus, ea trebuie să se bazeze pe o chimioterapie simultană de potențializare, de fiecare dată cînd acest lucru este posibil.

d) În fine, ea trebuie să fie urmată de o chimioterapie prelungită, diferită de prima chimioterapie, căci controlul local este evident inapt de a eradica micrometastazele diseminate.

ALTE TRATAMENTE ÎN TUMORILE LOCALIZATE INOPERABILE

În scopul de a îmbunătăți controlul local, cât și controlul sistemic, nu trebuie renunțat la celelalte tratamente atunci când acestea sînt posibile: hormonoterapie, imunoterapie, agenți rediferențianți.

DURATA TRATAMENTELOR

În caz de tratament reușit al tumorilor localizate inoperabile (plămîn, pancreas ...), se estimează că un tratament sistemic de securitate trebuie urmat cel puțin pe perioada următorilor 2 ani, sau mai mult, dacă este tolerat. Oprirea tratamentului după 6 luni, sub pretextul „că totul merge bine”, este total illogică într-o tumoare voluminoasă și agresivă, chiar dacă ea a răspuns satisfăcător tratamentului inițial.

CANCERE METASTAZATE

CHIMIOTERAPIILE

Ele constituie, în mod evident, primul tratament care se aplică.

a) Există cazuri metastazate de cancer de testicul, sîn, sarcoame de părți moi etc., a căror supraviețuire depășește 5 ani, de aceea trebuie să se tindă spre astfel de rezultate prin terapeutici puternice și prelungite, iar nu prin administrarea unor tratamente ușoare, privilegiind confortul. Pacienții, puși la curent cu ceea ce se află în joc, optează cel mai adesea pentru tratamentele agresive.

b) În astfel de cazuri trebuie făcut uz de orice armă, utilizînd inhibitori ai rezistenței pleiotrope și combinații de agenți care nu au fost utilizați încă la pacientul în cauză.

c) Intensificările terapeutice repetate, sprijinite de factori de creștere hematopoietici își au aici pe deplin locul.

d) În ceea ce privește intensificările urmate de autogrefă de măduvă, ele trebuie discutate de la caz la caz. În afara cancerelor de testicul, ele nu par a antrena pînă în prezent un beneficiu net în tumorile solide ale adultului.

RADIOTERAPIA

Ea poate avea utilitatea sa, fie cu scop antalgic, fie pentru a controla tumoarea primitivă, dacă aceasta nu a fost extirpată, fie pentru controlul unei metastaze voluminoase.

Este indispensabil, într-o asemenea situație în care tratamentul sistemic este decisiv, de a nu se epuiza rezervele medulare și deci, în particular, de a nu se iradia bazinul decît în caz de necesitate absolută.

HORMONOTERAPIA

În cazurile adecvate, ea poate fi de mare ajutor și deci trebuie practică în mod sistematic.

IMUNOTERAPIA

Este activă în melanoame și în cancerele de rinichi, sub forma interleukinei 2 și / sau a interferonului. Poate preceda chimioterapiile sau, în anumite cazuri, poate fi asociată cu acestea.

AGENȚII REDIFERENȚIANȚI

Sînt din ce în ce mai frecvent asociați chimioterapiilor, împreună cu care pot acționa sinergic.

STRATEGII TERAPEUTICE ÎN CAZ DE METASTAZĂ UNICĂ

CHIRURGIA

a) Este frecvent „primul reflex”, fiind uneori justificată, căci există cazuri astfel tratate fără recidivă la 5 ani după rezecție pulmonară sau hepatică.

Dar, mai frecvent, chirurgia este urmată de apariția a 2 sau 3 metastaze în același parenchim în lunile care urmează, fapt ce nu este surprinzător, avînd în vedere existența buclelor de retroacțiune negative.

b) Anumiți autori au recomandat să nu se opereze decît metastazele care au un timp de dublare mai mare de 50 de zile, împărțind astfel cazurile în cazuri cu tendință metastatică ușoară sau crescută.

c) Alți autori preferă utilizarea chirurgiei numai în cazurile în care chimioterapia determină regresia metastazei, arătînd prin aceasta că tratamentul postoperator are șanse de izbîndă.

CHIMIOTERAPIILE

a) În opinia noastră, ele trebuie utilizate pe primul loc și atît timp cît se mențin active.

b) Dacă se recurge la chirurgie, se va practica o chimioterapie preoperatorie.

c) Bineînțeles, se va practica o chimioterapie postoperatorie prelungită.

RADIOTERAPIA

Ea poate fi utilă pentru o metastază pulmonară. O radioterapie „în marcă poștală”, pe cîmp îngust, poate elibera doze mari. Ea va fi încadrată sau însoțită de o chimioterapie.

AGENȚII REDIFERENȚIANȚI

Sînt adeseori utili în combinații, pentru a frîna sau a bloca creșterea unei metastaze.

STRATEGII COMBinate

O metastază unică este rareori periculoasă pe termen scurt prin evoluția sa. Dacă totuși este periculoasă, ablația sa nu va vindeca maladia sistemică, ci din contră. Din acest motiv, foarte adesea par a fi justificate următoarele atitudini :

a) De a nu se rezeca decât metastazele periculoase prin volumul lor și, în acest caz, sub un tratament sistemic pre-, per- și postoperator, care comportă chimioterapie și agenți rediferențianți.

b) Cel mai frecvent măsurile luate să vizeze doar limitarea evoluției, avînd în vedere că o metastază cu un diametru de 1 cm nu devine periculoasă decât după 10 dublări, atunci cînd atinge 10 cm în diametru. Un tratament poate fi util dacă determină numai o încetinire a evoluției, chiar dacă nu se obține regresia sau o stabilizare. Trecerea de la un timp de dublare de 60 de zile la unul de 200 de zile lasă deci un răgaz de 2 000 de zile, prevenind apariția metastazelor adiționale.

c) Combinarea tratamentelor sistemice și de iradiere localizată permite, de asemenea, foarte frecvent cîștigarea unui timp considerabil.

STRATEGII DE PREVENIRE A RECIDIVELOR

1° Prea multe recidive locale sau la distanță se datorează tratamentelor prea ușoare sau prea scurte.

Este locul să repetăm aici că este indispensabil de a se administra tratamente puternice și prelungite, chiar dacă avem de-a face cu o tumoare care a progresat puțin în malignitate.

2° În plus, trebuie avut în vedere faptul că după sfîrșitul unui tratament convențional, tratamentele hormonale și rediferențiante, mult mai bine suportate decât chimioterapiile, pot fi urmate profitabil ani de-a rîndul.

3° În fine, considerăm util să reamintim că există, foarte probabil, celule în stare de latență. Trebuie încercată evitarea a tot ceea ce le-ar putea „trezi”, intervenții chirurgicale, traumatisme, corticoizi pe termen

lung, tratamente hormonale, care pot avea același rol ca și anumiți factori de creștere, medicații sau situații care determină hipersecreții de prolactină etc.

La acest capitol nu ne aflăm decât într-o fază de pionierat. Anii care vor veni vor permite o rafinare a acestor strategii preventive ale recidivelor.

BIBLIOGRAFIE SUPLIMENTARĂ

- CAPPELAERE, P., CHAUVERGNE, J., ARMAND, J.P. - *Chimiothérapie anti-cancéreuse* (Manuel de), Springer-Verlag, Paris, 1992
- FEUILHADE, F., KOUYOUMDJIAN, J.C., LE BOURGEOIS, J.P. - *Hormones et Cancer*. Sauramps Médical, Vigot Diffusion, Montpellier, 1990
- CAVAILLON, J.M. - *Les Cytokines*. Masson, Paris, 1993
- ISRAËL, L., BREAU, J.L. - *Récidives des tumeurs solides de l'adulte*. Masson, Paris, 1991

III

NUTRIȚIE

COORDONATOR

B. JACOTOT

1

BILANȚUL ALIMENTAR

A. PIOLOT, B. JACOTOT

NUTRIȚIE

GLUCIDE

Glucidele reprezintă o categorie de constituenți alimentari a căror savoare este în general dulce sau zaharată. Dar, puterea de îndulcire este diferită de la o moleculă la alta, iar această savoare zaharată nu este specifică numai glucidelor, avînd în vedere că edulcoranții de sinteză, precum aspartamul, au o structură nonglucidică. Principalele glucide aduse prin alimentație sînt citate în tabelul III-1. Din punct de vedere fiziologic, se consideră clasică împărțirea glucidelor pe de o parte în glucide cu absorbție rapidă (monozaharide), iar pe de altă parte în glucide cu absorbție lentă (polizaharide). Prima categorie determină o creștere a glicemiei mai francă și mai rapidă decît cea de a doua categorie. În realitate acest fapt nu este atît de evident atunci cînd se compară indexurile glicemice pentru diferite alimente. *Indexul glicemic* se definește ca raportul dintre aria de sub curba glicemiei din timpul celor 3 ore care urmează absorbției alimentului și aria obținută cu glucoză. Prin definiție, indexul glicemic al glucozei este de 100 %. Indexul glicemic al pîinii albe, care este totuși bogată în polizaharide, are o valoare apropiată: 90 - 95 %. Dimpotrivă, indexul glicemic al orezului alb este de 50 %, iar cel al legumelor seci apropiat de 25 %. De fapt, efectul hiperglicemiant al unui glucid depinde de numeroși factori: structura glucidului, compoziția alimentelor și modul de preparare, fiziologia intestinală și viteza de asimilare.

LIPIDE

Principalele lipide alimentare sînt trigliceridele, constituite dintr-o moleculă de glicerol și trei molecule de acizi grași (Tabelul III-1). Alimentele de origine animală și terestră precum și anumite produse vegetale (cocos, palmier ...) sînt relativ bogate în acizi grași saturați. Acizii grași indispensabili sînt acidul alfa-linolenic și acidul linoleic, ambii exclusiv sintetizați de către vegetale.

TABELUL III-1. *Principalii constituenți glucidici și lipidici alimentari*

GLUCIDE

- *Glucide simple*: glucoză, fructoză, galactoză și manoză
- *Dizaharide* (care conțin două molecule de oză) : zaharoză (zahăr de bucătărie, 2 molecule de glucoză), lactoza din lapte (glucoză și galactoză), maltoza (2 molecule de glucoză)
- *Polizaharide*: amidon vegetal și glicogen animal constituite din glucoză, și inulina formată din fructoză (nap porcesc și anghinare).

LIPIDE

- *Acizi grași saturați* :
Principali : lauric, miristic, palmitic, stearic
Alții : butiric, caproic, caprilic, capric, arahidic, behenic, lignoceric.
- *Acizi grași mononesaturați* :
Cel mai răspîndit : oleic
Alții : palmitoleic, gadoleic, erucic, nervonic.
- *Acizi grași polinesaturați* :
Esențiali : linoleic, alfa-linolenic
Alții : eicosatrienoic, arahidonic, eicosapentaenoic, docosatetraenoic, docosapentaenoic, docosahexaenoic.
- *Steroli* :
Colesterol de origine animală și fitosteroli de origine vegetală (sitosteroli și ergosteroli).
- *Lipide complexe*: fosfolipide, dintre care lecitina, sfingolipidele.

Dintre steroli, colesterolul este adus de către produși de origine animală (Tabelul III-2). Colesterolul are numeroase funcții esențiale în

organism: intră în structura membranelor celulare, precursor al hormonilor gonadici și cortico-suprarenalieni, participă în sinteza sărurilor biliare.

TABELUL III-2. Conținutul în colesterol al anumitor alimente, pentru 100 g

- Măruntaie de vită: ficat: 300 mg, rinichi: 500 mg, creier: 2 000 mg
- Gălbenuș de ou: 300 mg pe gălbenuș
- Creveți: 300 mg
- Unt: 250 mg
- Timus (ghind): 250 mg
- Carne: 100 mg

PROTEINE

Proteinele nu au aceleași valori nutritive, ci acestea sînt în funcție de originea lor vegetală sau animală (Tabelul III-3).

TABELUL III-3. Acizi aminați

Acizi aminați indispensabili :

Izoleucina, leucina, lizina, metionina, fenilalanina, treonina, triptofanul, valina.

Histidina la sugar.

Acizi aminați sintetizați de către organism:

Alanina, arginina, acidul aspartic și asparagina, acidul glutamic, glutamina, glicina, prolina și hidroxiprolina, serina, tirozina; cisteina și cistina.

Carență relativă în acizi aminați în funcție de originea proteinelor:

Proteine vegetale: lizina.

Proteine animale și leguminoase: metionina și cisteina.

APA ȘI SĂRURILE MINERALE

Nevoile și sursele acestor elemente sînt rezumate în Tabelul III-4.

Apa este principalul constituent al organismului. Pierderile insensibile, obișnuit în jurul valorii de 1 litru pe zi, sînt crescute în caz de

febră, de exercițiu fizic sau de temperatură ambiantă crescută și pot atinge valori de mai mulți litri pe zi.

Sodiul reprezintă principalul cation al sectorului extracelular. În caz de carență severă, rinichiul este capabil de a resorbi aproape întreaga cantitate de sodiu filtrat. Carențele pot apărea în caz de boli digestive (vărsături, diaree, fistule), de pierderi cutanate excesive (transpirații, arsuri), de nefropatii cu pierdere de sare, de insuficiență suprarenală.

Potasiul reprezintă principalul cation intracelular. Excreția sa este mai ales renală. Aportul trebuie crescut în caz de pierderi digestive, de pierderi renale, în timpul unui regim hiposodat sever și în perioada de creștere.

Calciul reprezintă mineralul cel mai abundent în organism. Trebuie știut faptul că absorbția intestinală a calciului alimentar nu este completă. Aceasta este crescută în anumite condiții : prânz proteic, aciditate gastrică, prezența de lactoză, raport fosfocalcic cuprins între 0,5 și 2. Absorbția intestinală a calciului este diminuată de fibrele alimentare, de acizii fitici și oxalici.

Fosforul este de asemenea abundent în organism. Ca și calciul, fosforul este găsit în special în os. Numai pierderile urinare sînt reglate. Parathormonul și calcitonina scad reabsorbția tubulară de fosfor. În practica curentă, nevoile sînt asigurate de alimentația obișnuită. Absorbția intestinală a fosforului este crescută de vitamina D și scăzută în caz de aport excesiv de calciu.

Fierul este puțin abundent în organism. Aproape 60 % din cantitatea de fier se găsește în hemoglobină, aproape o treime sub formă de rezerve, sub formă de feritină și hemosiderină. Restul de fier este legat de enzime sau de o proteină plasmatică : siderofilina sau transferina. Excreția urinară este minimă și mai mică de 0,5 mg/zi. Datorită proastei absorbții intestinale a fierului, aporturile necesare sînt de 5-10 mg/zi la bărbat și dublul acestei valori la femeie în perioada de activitate genitală. Aciditatea gastrică și vitamina C ameliorează absorbția intestinală, permițînd reducere sărurilor ferice în ioni feroși, care sînt singurii ce se absorb. Fierul heminic, prezent mai ales în alimentele de origine animală, este mai bine absorbit (biodisponibilitate de aproape 25%), față de fierul non heminic (biodisponibilitate mai mică de 5%). Taninii, polifenolii, fosfații, fitații și fibrele alimentare reduc absorbția fierului.

TABELUL III-4. *Apa și sărurile minerale*

	<i>Cantitate a din organism</i>	<i>Pierderi</i>	<i>Nevoi</i>	<i>Principalele surse</i>
Apa	60% din greutate	Fecale (100 ml) Sudoare, ventilație (1 000 ml) Urină (variabil)	1 000 ml - 1 500 ml	Băuturi Alimente Endogenă (300 ml)
Sodiu	3 500 mMol	Fecale (10 mMol/zi) Sudoare (50 mMol/zi) Urină (în funcție de aport)	1 g	Numeroase alimente
Potasiu	3 500 mMol	Fecale și sudoare (< 15 mMol) Urină (variabil)	< 1 g	Cărnuri Pește Legume Fructe
Calciu	1 - 1,5 kg	Fecale (450 mg/zi) Sudoare (100 mg/zi) Urină (200 mg/zi)	0,5 - 1 g (crescute în caz de lactație sau sarcină)	Lapte Brânzeturi
Fosfor	700 g	Fecale Urină	700 mg	Numeroase alimente
Magneziu	30 g	Fecale Urină	5 - 7 mg/kg/zi (crescute în caz de sarcină sau creștere)	Cacao Fructe seci Soia Cafea
Fier	3 - 5 g	Urină (< 0,5 mg) Fecale (variabil) Menstruații (25 - 30 mg/lună)	1 mg (bărbat) 2 mg (femeie) (crescute în caz de creștere, sarcină, hemoragie)	Ficat Cărnuri Legume seci Cacao

OLIGOELEMENTE

Reprezintă elemente anorganice care există în cantitate foarte redusă în organism, fiind totuși esențiale. Ele trebuie aduse prin alimentație în cantitate foarte moderată. Nevoile și principalele surse ale oligoelementelor sînt rezumate în tabelul III-5.

Iodul este esențial pentru sinteza hormonilor tiroidieni. Carențele alimentare au devenit rare în țările dezvoltate, datorită unei mai mari varietăți a alimentației și suplimentării în iod a anumitor săruri de masă.

Fluorul este un constituent al osului și al emailului dentar. La copilul mai mic de 12 ani, un aport zilnic cuprins între 0,5 - 1 mg permite reducerea cu 50% a incidenței cariilor dentare. De asemenea, anumite ape potabile sînt îmbogățite în fluor, cu scopul de a obține o concentrație de 1 mg/l. O supraîncărcare în fluor determină fluoroza (pigmentarea emailului, fragilitate osoasă).

Cuprul participă la metabolismul fierului și este cofactor a numeroase enzime. Nevoile de Cu sînt acoperite în mare parte prin alimentație, iar carențele sînt excepționale.

Zincul intervine în numeroase reacții enzimatice. El participă la stocarea proinsulinei în celulele beta ale insulelor Langerhans. Are de asemenea un rol cert în imunitatea celulară, în creșterea și dezvoltarea pubertară. Anumite patologii par să fie însoțite de un deficit de Zn: hepatopatii, nefropatii, sindrom de malabsorbție, diabet. Hipoacuzia, hipoosmia, tulburările cutaneo-mucoase sînt frecvente în cursul carențelor de Zn.

Seleniul este un agent antioxidant. Carența în seleniu a fost considerată responsabilă de o cardiomiopatie dilatativă endemică (maladia Keshan, de la numele unei provincii chineze). Pe de altă parte, studii prospective par să evidențieze o relație inversă între concentrația plasmatică de seleniu și mortalitatea prin cancer.

Funcțiile și nevoile reale pentru celelalte oligoelemente sînt mai puțin cunoscute. *Cobaltul* este legat de vitamina B₁₂. *Manganul* este un cofactor al anumitor enzime (aminopeptidază, arginază). *Cromul* pare a avea un rol în metabolismul glucidic. *Molibdenul* este un constituent al xantin-oxidazei. *Litiul* are un rol puțin cunoscut, dar eficacitatea sa în psihoza maniaco-depresivă este demonstrată. *Sulfur* este răspîndit în

organism. El este prezent în anumiți aminoacizi (cisteină, cistină, metionină) și în numeroase proteine. El are un rol de detoxifiere datorită sulfoconjugărilor.

TABELUL III-5. *Oligoelemente: nevoi și surse*

	<i>Nevoi zilnice</i>	<i>Principalele surse</i>
Iod	0,2 mg (crescute în timpul sarcinii, alăptării, creșterii)	Pește oceanic Legume crescute pe un sol bogat în iod (fasole verde, napi, ceapă, praz)
Fluor	Puțin cunoscute	Produse marine Ceai Apă potabilă Sare suplimentată
Cupru	2 mg	Măruntaie de vită Fructe de mare Ovăz, grâu
Zinc	15 mg la bărbat 20 - 25 mg la femeie, în timpul sarcinii sau alăptării	Cărnuri Fructe de mare
Seleniu	Puțin cunoscute	Cărnuri Pește Cereale

VITAMINE

Vitaminele sînt substanțe necesare, în cantități foarte mici (urme) pentru asigurarea funcțiilor celulare. În general, ele nu pot fi sintetizate de către organismul uman. Anumite vitamine se comportă ca veritabili hormoni. Este clasică împărțirea în vitamine hidrosolubile (vitaminele B, PP și C) și vitamine liposolubile (vitaminele A, D, E și K), a căror absorbție intestinală necesită prezența sărurilor biliare. Tabelul III-6 cuprinde principalele surse de vitamine și aporturile zilnice recomandate pentru fiecare dintre acestea.

Vitaminele din grupul B

Vitamina B₁, sau *tiamina*, intervine în reacțiile de decarboxilare și de transcetolizare din cadrul metabolismului glucidic. Practic, ea este prezentă în toate alimentele de origine animală sau vegetală. Vitamina B₁ este sensibilă la căldură și la razele ultraviolete. Aporturile zilnice recomandate sînt mai crescute la femeia însărcinată sau care alăptează.

Vitamina B₂, sau *riboflavina*, este precursorul a 2 coenzime care intervin în numeroase reacții ale metabolismului energetic. Riboflavina, foarte sensibilă la lumină, este larg răspîndită în alimentație.

Vitamina B₃, sau *PP*, sau acidul nicotinic, este precursorul NAD (nicotin adenin dinucleotid) și al NADP (nicotin adenin dinucleotid fosfat) care intervin în cursul reacțiilor de oxidoreducere. Practic, vitamina PP este prezentă în toate alimentele, cu excepția materiilor grase. Totuși, anumite vegetale, precum porumbul, conțin o vitamină PP care nu este absorbită în intestin.

Vitamina B₅, sau *acidul pantotenic*, intră în compoziția acetil Coenzimei A. Practic, se găsește în oricare aliment.

Vitamina B₆ există sub 3 forme: piridoxina, piridoxalul și piridoxamina. Vitamina B₆ este implicată în metabolismul acizilor aminați (transaminare și decarboxilare). Nevoile sînt crescute în timpul sarcinii, alăptării, tratamentului cu estro-progestative sau cu izoniazidă, sau cu D-penicilamină. Homocistinuria este adeseori ameliorată de doze mari de piridoxină.

Vitamina B₈, sau *biotina*, sau vitamina H, este coenzimă a carboxilazelor. Ea este sintetizată de flora intestinală. Nevoile sînt suficient acoperite prin alimentație.

Vitamina B₉, sau *acidul folic*, este implicată în metabolismul aminoacizilor și al acizilor nucleici. Folații sînt sensibili la căldură și la lumină. Nevoile zilnice sînt crescute în caz de sarcină.

Vitamina B₁₂, sau *cobalamina*, este cofactor al reacțiilor de izomerizare și de transmetilare. În stomac, ea se leagă de factorul intrinsec, secretat de celulele parietale, apoi ea este absorbită la nivelul ileonului. Rezervele hepatice acoperă nevoile pentru 4 ani.

Vitamina C

Vitamina C, sau acidul ascorbic, are puternice proprietăți reductoare și antioxidante. Ea intervine în cursul multor metabolisme, dar în special în metabolismul proteic. Favorizează absorbția fierului. Participă la reacțiile de detoxicare. Studii epidemiologice tind să evidențieze că regimurile bogate în vitamina C sînt asociate unei incidențe scăzute a cardiopatiilor ischemice și cancerului. Aceste rezultate trebuie însă confirmate prin studii mai îndelungate, prospective, vizînd un eșantion numeros de subiecți. Vitamina C este foarte răspîdită, în special în regnul vegetal. Vitamina C este sensibilă la oxidare, la căldură și la lumină. Organismul nu stochează acidul ascorbic. Aporturile cotidiene recomandate sînt mai crescute la fumător (120 mg).

Vitamina A

Vitamina A, care prezintă mai mulți izomeri, stimulează diferențierea și multiplicarea celulelor epiteliale. Are un rol important în vederea crepusculară. Studii epidemiologice arată o incidență mai scăzută a anumitor cancere în populațiile care consumă multă vitamină A sau beta-caroten. Aporturile recomandate de vitamină A se exprimă în Echivalent Retinol sau ER ($1 \text{ ER} = 1 \text{ microgram de retinol} = 3,3 \text{ UI} = 6 \text{ micrograme de beta-caroten}$). Aporturile recomandate sînt mai crescute în caz de contracepție orală, de sarcină sau de alăptare. Totuși, în cursul sarcinii, posologiile obișnuite (1 200 ER) nu trebuie depășite datorită riscului potențial teratogen pus în evidență la animal; de asemenea, utilizarea de alimente îmbogățite în vitamina A, adesea fără știrea medicului, trebuie interzisă. Vitamina A propriu-zisă este de origine animală. Vitamina A este sensibilă la oxidare, la lumină, precum și la căldură.

Vitamina D

Vitamina D există sub 2 forme : *colecalfiferolul*, sau vitamina D₃, formă naturală, obținută grație acțiunii razelor ultraviolete asupra 7-dehidro-colesterolului, și *ergocalciferolul*, sau vitamina D₂, de origine

sintetică, obținută prin iradierea ultravioletă a ergosterolului. În organism, vitamina D suferă o primă hidroxilare în ficat, apoi o a doua hidroxilare în rinichi. Vitamina D joacă un rol fundamental în metabolismul fosfocalcic. La nivel osos, vitamina D favorizează, pe de-o parte, mobilizarea calciului și a fosforului, iar pe de altă parte, în mod indirect, osteosinteza. Vitamina D favorizează absorbția intestinală a calciului și crește reabsorbția tubulară renală a acestuia. Deoarece pielea poate fabrica vitamina D₃, nevoile de aport prin alimente sînt foarte scăzute dacă expunerea solară este suficientă. În caz de expunere solară insuficientă, și mai ales la copil, se recomandă o suplimentare cotidiană de 400 UI, adică 10 micrograme de calciferol. Nevoile sînt crescute la femeia gravidă, la care unii recomandă un aport de 600 UI (15 micrograme) pe zi. Conținutul alimentelor în vitamină D poate fi exprimat în UI sau în micrograme de colecalciferol, știind că 1 UI echivalează cu 0,025 micrograme de colecalciferol. Vitamina D este sensibilă la lumină și la oxigen.

Vitamina E

Vitamina E reprezintă un termen general de desemnare a grupului *tocoferolilor*. Activitatea biologică este legată în special de alfa-tocoferol. Vitamina E este stocată în țesutul adipos și în ficat. Ea este sensibilă la oxidare și la lumină. În organism, are o puternică acțiune antioxidantă. Datorită acestei acțiuni, vitamina E ar putea diminua anumite fenomene implicate în ateroscleroză. Experimente realizate *in vitro* și pe animale au arătat efectiv faptul că vitamina E face ca lipoproteinele cu densitate scăzută să devină mai rezistente la oxidare, acestea fiind astfel mai puțin susceptibile de a fi captate de către macrofage. Studii epidemiologice prospective recente sugerează existența unei relații inverse între cantitatea de vitamină E consumată (ca și pentru cantitatea de vitamină C) și incidența cardiopatiilor ischemice.

Vitamina K

Se disting vitamina K₁ (filochinona) care este adusă prin alimentație în organism și vitamina K₂ (menachinona) care este sintetizată de bacteriile intestinale. Vitamina K este depozitată în ficat. Rezervele acoperă

nevoile pentru o durată de aproximativ 8 zile. Vitamina K este indispensabilă pentru sinteza hepatică a anumitor factori ai coagulării: protrombina (factor II), proconvertina (factor VII), factorul antihemolitic B (factor IX) și factorul Stuart (factor X). La adult, dar nu și la nou-născut, sinteza de vitamină K de către bacteriile intestinale poate satisface nevoile cotidiene. Vitamina K este sensibilă la lumină și la oxidanți.

TABELUL III-6. *Principalele surse de vitamine și nevoile cotidiene recomandate*

<i>Vitamina</i>	<i>Nevoi</i>	<i>Surse principale</i>
B₁	1,5 - 1,8 mg	Drojdie, semințe de cereale, leguminoase, carne de porc
B₂	1,5 - 1,8 mg	Lapte și derivate
B₃ sau PP	15 mg	Foarte multe alimente, cu excepția corpiilor grași
B₅	7 mg	Numeroase alimente
B₆	2 mg	Cărnuri, pește, ficat
B₈	150 μg	Ficat, rinichi, gălbenuș de ou
B₉	400 - 800 μg	Drojdie, ficat, legume verzi
B₁₂	3 μg	Alimente de origine animală, ficat
C	60 - 100 mg	Kiwi, coacăze, pătrunjel, citrice
A	800 - 1 000 ER (provitamina A)	Untură de pește, ficat, unt, gălbenuș de ou, legume și fructe
D	Variabile (vîrstă, soare)	Untură de pește, pește, ficat, unt, gălbenuș de ou
E	10 - 15 UI	Uleiuri vegetale, oleaginoase, legume verzi, pește gras, ouă, unt
K	100 μg	Ficat și legume verzi

CATEGORII DE ALIMENTE

Alimentele pot fi clasificate în funcție de caracterele nutriționale comune în diferite grupe. Bineînțeles, apartenența la mai multe grupe este posibilă atunci când un aliment are mai multe proprietăți nutriționale fundamentale. De aceea, orice clasificare, deși practică, are limite.

□ **Cărnuri, pește și ouă (Tabelul III-7)**

Aceste alimente sînt bogate în proteine. Conținutul lor lipidic este variabil, uneori important. Practic, ele nu aduc glucide. Compoziția în acizi grași a peștilor este caracterizată de conținutul crescut de acizi grași polinesaturați din seria n-3 cu lanț lung, precum acidul eicosapentaenoic și acidul docosahexaenoic.

TABELUL III-7. Cărnuri, pește și ouă: caracteristici nutritive

Protide	Lipide	Altele (mg la 100 g)
Cărnuri 15 - 20 %	< 5%: cal, vînat, găină fără piele 5 - 10%: vițel, iepure 10 - 20%: vită, oaie, porc, în funcție de sortiment 20 - 30%: porc și gîscă	- Potasiu : 100 - Sodiu : 70 - Fier : 2 - 3 - Vitamine B
Pește 15 - 25%	< 1%: calcan, morun, merlan, pește acvilă <5%: doradă, barbun, limandă, > 5%: sardină, somon, macrou, ton, anghilă	-Crustacee sodiu : 250 calciu : 90 magneziu : 80 -Iod (pești de apă de mare) -Vitamine A, D (ficat)
Ouă 13%	12% (în gălbenuș) 16% (ou de rață)	

Laptele și produsele lactate, cu excepția untului

Furnizează proteine, lipide, glucide, Ca și vitamine.

Compoziția medie a laptelui de vacă este următoarea : 87% apă, aproximativ 3,5% proteine, 3,5 - 4% lipide și aproximativ 5% glucide (lactoză). Lipidele comportă mai ales trigliceride, formate din acizi grași saturați și acid oleic, lecitine și colesterol (10 mg la 100 ml). Laptele este bogat în Ca (125 mg la 100 ml), care este ușor absorbit, datorită unui bun raport fosfo-calcic. Conținutul în Na este scăzut (50 mg la 100 ml). Laptele este bogat în vitaminele B, C și vitaminele liposolubile A și D. Valoarea calorică pentru 100 de ml este de 64 kcal, pentru laptele integral, 49 pentru laptele semiecremat și 36 pentru laptele ecremat.

Smântâna conține 35% lipide, 2% proteine și mai mult de 60% apă. Ea este bogată în vitaminele A și D.

Iaurturile sînt obținute prin fermentația lactică a laptelui. Ele au o valoare nutrițională comparabilă cu cea a laptelui folosit pentru fabricarea lor. Valoarea calorică a unui iaurt (obișnuit în jurul valorii de 60 kcal) poate fi totuși ușor dublată, atunci cînd este vorba despre un iaurt îndulcit, aromatizat sau cu fructe.

Brînzeturile sînt produse derivate prin coagularea laptelui (prin acidifierea cu ajutorul bacteriilor lactice și/sau prin adăugarea de cheag), urmată de scurgere și de afinaj (cu excepția brînzeturilor proaspete). Brînzeturile sînt obișnuit clasificate în funcție de modul lor de fabricare și de conținutul lor în apă (Tabelul III-8). Brînzeturile sînt bogate în Ca (100 mg pentru 100 g brînză proaspătă, 1 200 mg pentru 100 g de brînză emmenthal), în proteine (10 - 30%) și în lipide, al căror conținut este exprimat în procente de masă uscată. Anumite vitamine B sînt sintetizate de mucegaiuri.

TABELUL III-8. *Categorii de brînzeturi*

<i>Denumire</i>	<i>Apă</i>	<i>Exemple</i>
Brînzeturi proaspete	82%	
Pastă moale și mucegai extern	50%	Brie, Camembert
Pastă moale și crustă spălată	50%	Munster, Pont-L'Évêque
Mucegai intern	45%	Roquefort, Bleu
Pastă presată și nefiartă	45%	Cantal, Port-Salut
Pastă presată și fiartă	38%	Emmenthal, Gruyère

Corpii grași

Au o mare valoare energetică. Prin definiție, un corp gras este denumit grăsime atunci când este solid la 15° C, în timp ce un ulei este lichid la această temperatură.

Untul conține aproximativ 82% lipide, 15% apă, 2% proteine și glucide. Acizii grași din unt sînt în special saturați și mononesaturați. Acizii grași polinesaturați esențiali linoleic și linolenic se găsesc în cantități mici în unt (mai puțin de 2%). Untul conține 250 mg de colesterol la 100 g, vitaminele A și D. 10 g de unt aduc 76 kcal. Untul poate fi îmbogățit în sare (5% pentru untul semisărat, dublu pentru untul sărat).

Grăsimile animalelor terestre (untură de porc, seu de bou) sînt foarte bogate în acizi grași saturați cu lanțuri lungi (aproximativ 50%), în timp ce uleiurile și grăsimile mamiferelor marine și ale peștilor sînt bogate în acizi grași polinesaturați ai seriei n-3.

Uleiurile vegetale

Nu conțin practic decît lipide. Aportul caloric este deci de 900 kcal pentru 100 g. Uleiurile sînt obținute fie plecînd de la fructe (măslina, palmier, cocos, migdale, nuci), fie plecînd de la semințe (arahide, floarea soarelui, porumb, rapiță, soia, specii de palmier). Compoziția relativă în acizi grași este diferită, de la un ulei la altul (Tabelul III-9). Uleiurile care conțin mai mult de 2% acid linolenic nu pot fi încălzite, căci sînt foarte sensibile la alterările termooxidative.

Margarinele sînt corpi grași solizi la temperatura obișnuită, preparate plecînd de la produse vegetale sau animale, altele decît untul. Conținutul lor în apă este de maximum 16%. Aditivii sînt autorizați (sare, zahăr, coloranți, antioxidanți). Conținutul relativ în acizi grași depinde de produsul utilizat pentru fabricație. Margarinele din floarea soarelui conțin aproape 50% acizi grași polinesaturați. Hidrogenarea parțială este necesară pentru a obține o textură fermă.

TABELUL III-9. Diferitele uleiuri, în funcție de compoziția lor în acizi grași (AG)

Uleiuri bogate în AG saturați, cu lanț scurt sau mediu (acid lauric)	copra, palmier
Uleiuri bogate în AG saturați (acid palmitic) sau mononesaturați (acid oleic) cu lanț lung	palmier
Uleiuri care conțin > 50% acid oleic	măsline, arahide, rapiță
Uleiuri care conțin > 60% acid linoleic și sînt sărace în acid linolenic	floarea soarelui, porumb, semințe de struguri
Uleiuri bogate în acid linolenic (6 - 10%)	soia, rapiță

Cereale și leguminoase

Sînt alimente bogate în glucide și în proteine. *Cerealele* conțin 10 - 15% apă, 65 - 75% glucide, în special sub formă de amidon, 6 - 12% proteine deficitare în lizină, 2 - 4% prezente în special în germen. Ele conțin de asemenea vitamine din grupul B (în învelișuri), potasiu, fosfor, magneziu. Grîul, ovăzul, orzul, secara conțin gluten, pe cînd orezul, porumbul, hrișca nu au acest component.

Compoziția în glucide, lipide și proteine a derivaților alimentari ai grîului și cea a orezului sînt rezumate în Tabelul III-10.

Leguminoasele cuprind legumele uscate (seci) (linte, mazăre, fasole, bobul), soia și arahidele. Leguminoasele sînt bogate în proteine, între 25 - 35% din conținut, dar sărace în metionină. Ele aduc o cantitate apreciabilă de fibre, dar indexurile lor glicemice sînt slabe.

TABELUL III-10. Compoziția în glucide, lipide și protide a derivaților de grîu și de orez (g la 100 g) și valoarea lor energetică (kcal la 100 g)

	Glucide	Lipide	Protide	Valoare energetică
Pîine	55	1	7	257
Biscuiți	75	5	10	385
Paste crude	77	1,5	13	374
Paste fierte	20	< 1	3	93
Orez crud	77	1	8	349
Orez fiert	20	< 1	2	88

Legume și fructe

Sînt alimente bogate în apă și glucide. Legumele și fructele conțin vitaminele B, C și, doar unele dintre ele, provitamina A. Cartofii conțin aproape 80% apă, 18 % glucide, în special sub formă de amidon și 2% proteine. Legumele proaspete conțin aproape 90% apă. Conținutul în glucide al fructelor este variabil: mai puțin de 10% pentru citrice, 10 - 15% pentru fructele cu sîmburi și semințe și mai mult de 15% pentru struguri, banane și smochine. Conținutul glucidic al fructelor seci este aproape de 80%. Fructele oleaginoase sînt bogate în lipide : 13% în măslinele verzi, 36% în măslinele negre și 22% în avocado.

Produsele zaharoase

Reprezintă o sursă calorică foarte importantă, deoarece 1 g de glucide aduce 4 kcal. Ciocolata, obținută prin amestecarea de zahăr cu pastă de cacao, aduce 20 - 30% lipide saturate, între care acidul stearic și fitosteroli, 50 - 65% glucide și 6% proteine.

Băuturile

Compoziția minerală a apelor potabile variază în funcție de originea lor. Cafeaua are o acțiune stimulantă, datorată în special cafeinei. Ceaiul conține de asemenea cafeină, dar și teofilină, teobromină, tanin și vitamine din grupul B. Băuturile zaharoase reprezintă o sursă importantă de glucide simple: 50 -100 g la l. Băuturile alcoolizate pot conține numeroși componenți: apă, alcool, zaharuri nefermentate, coloranți, tanin, acizi, glicerol, vitamine din grupul B. Amintim că gradul de alcool definește procentajul în volum de alcool pur iar densitatea alcoolului este de 0,8. În fine, 1 g de alcool furnizează 7 kcal.

EFFECTUAREA BILANȚULUI ALIMENTAR

Atunci cînd este solicitat un sfat dietetic, sau cînd este recomandată o terapie nutrițională, este necesar să fie cunoscute obișnuințele alimentare ale pacientului. Dar acestea nu pot fi suficient estimate pe baza unui singur interogatoriu alimentar, în cursul unei consultații. Acest interogatoriu poate cel mult releva anomalii flagrante. De asemenea, se cere pacientului să completeze un jurnal alimentar (Tabelul III-11). Analiza unei asemenea anchete nu este realmente posibilă decît dacă jurnalul alimentar este corect completat. Această analiză, posibilă datorită tabelelor alimentare, care dau compoziția ponderală a alimentelor simple sau transformate, este îndelungată, dar este în mare parte facilitată de utilizarea microinformaticii, cu programe software adaptate. Ea permite o prescripție dietetică precisă și adaptată fiecărui pacient.

TABELUL III-11. *Principiile și scopurile unei anchete alimentare*

<i>Principii</i>
Durată suficient de lungă: 3 - 8 zile, din care o zi de repaus Elemente de precizat : - ora și locul prizei alimentare; - senzația de foame prezentă sau absentă; - natura alimentelor și greutatea; - modul de preparare; - volumul și natura băuturilor.
<i>Scopuri esențiale</i>
Analiza comportamentului alimentar. Analiza calitativă și cantitativă : - proteine, lipide, glucide, alcool; - aportul de colesterol; - procentajul acizilor grași poli- și mononesaturați și saturați; - procentajul glucidelor simple și complexe; - aportul de vitamine și de săruri minerale (nesistematic).

PATOLOGIA PRIZEI ALIMENTARE

A. PILOT, B. JACOTOT

ASPECTE PSIHOCOMPORTAMENTALE

Comportamentul alimentar reprezintă ansamblul fenomenelor care răspund la stimuli provenind din mediul intern sau extern și care conduc la priza de alimente.

Prima funcție a acestei prize alimentare este cea mai evidentă : furnizarea unui aport suficient de energie și de materiale, cu scopul de a permite dezvoltarea organismului și de a-i asigura toate funcțiile. De fapt, în orice societate, priza alimentară este adesea legată de alte rațiuni, care nu sînt strict fiziologice și care sînt independente de nevoile energetice. Astfel, ingestia de alimente reprezintă sursa unei anumite plăceri și un mod relațional, indiferent de mediul cultural. Trei senzații guvernează cea mai mare parte a prizelor alimentare. *Foamea* reprezintă percepția unei stări de nevoie. Ea poate fi trăită ca o senzație neplăcută („gol în stomac”). *Apetitul* reprezintă dorința de a mânca un tip de aliment. Este o senzație mai selectivă decît foamea, fiind mai mult legată de căutarea unei plăceri. *Sățietatea* corespunde senzației de săturare, de plenitudine gastrică, fiind însoțită adesea de o stare de bine. Ea anunță finalul unei mese.

Comportamentul alimentar se află sub controlul factorilor metabolici și psihosociali. Inițierea prizei alimentare poate fi secundară senzației de foame. Senzațiile de „stomac gol” sau de contracție a stomacului nu sînt factori preponderenți. Stimulii de origine metabolică nu au putut fi puși

în evidență la animal. Astfel, mai multe teorii implică mecanisme glucostatice, lipostatice, aminostatice sau termostactice. Teoria glucostatică este cea mai bine descrisă. Au fost evidențiați receptori glucidici hepatici și hipotalamici. Se pare că receptorii sînt mai sensibili la fluxul net de glucoză, decît la scăderea glicemiei constatată în fază preprandială. De fapt, controlul metabolic al prizei alimentare este sigur plurifactorial și este posibil ca scăderea fluxului energetic la nivelul celulelor centrilor nervoși să reprezinte un stimul puternic pentru inițierea prînzului. Dar, foarte adesea, priza alimentară la om răspunde unor stimuli senzoriali sau socio-culturali. De exemplu, prînzul este început deoarece este ora de masă, sau pentru că aduce o plăcere legată de palatabilitate. Această palatabilitate depinde de calitățile organoleptice ale alimentelor (culoare, miros, gust, consistență) și joacă un rol important în inițierea prînzului. Finele prînzului, marcat de saturare sau de sațietate, depinde de asemenea de factori metabolici sau senzoriali, în timp ce distensia gastrică pare să aibă un rol minor.

Mecanismele neurobiologice ale comportamentului alimentar sînt complexe și nu sînt decît parțial cunoscute. Structurile hipotalamice au un rol preponderent. Acestea sînt prevăzute cu receptori sensibili la semne metabolice și senzoriale și integrează informațiile transmise pe cale nervoasă, sau de către hormoni. Experiențele pe animale evidențiază faptul că hipotalamusul lateral stimulează priza alimentară și crește secreția de insulină. Acesta este o structură sensibilă la informațiile senzoriale (văz, odorat), digestive și metabolice. Stimularea aferențelor dopaminergice și adrenergice beta-2 inhibă hipotalamusul lateral și tinde deci să scadă priza alimentară. Hipotalamusul ventromedial tinde mai curînd să inhibe priza alimentară. Aferențele serotoninergice stimulează activitatea hipotalamusului medial, în timp ce aferențele noradrenergice alfa-2 îl inhibă. Structurile extrahipotalamice, precum structurile limbice, corticale și subcorticale, pot modula centrii hipotalamici. În afara substanțelor energetice, numeroase molecule pot influența priza alimentară. Rolul catecolaminelor și al serotonininei a fost amintit. Efectul de sațietate al distensiei intestinale ar putea fi mediat în parte de către colecisto-chinină. Glucocorticoizii, insulina, derivații opioizi cresc priza alimentară, în timp ce glucagonul crește senzația de sațietate.

DENUTRIȚIE ȘI CARENȚE

SLĂBIREA (SCĂDEREA PONDERALĂ)

Slăbirea se definește ca o diminuare a masei adipoase, care este mai mică de 10% din greutatea corporală la bărbat și mai mică de 14% la femeie. Examenul clinic evidențiază pliul cutanat tricipital mai mic de 10 mm la bărbat și de 15 mm la femeie. Greutatea, care este un indice prost al masei grase, este în acest caz mai mică cu 10 - 20% față de greutatea teoretică. Se disting slăbiri constituționale sau esențiale și slăbiri secundare, sau astenice.

Elementele în favoarea caracterului *constituțional* al unei slăbiri sînt rezumate în Tabelul III-12. Terapeutică este limitată. Un regim hipercaloric, adeseori solicitat de către pacient, este uneori prescris, dar este, pe de o parte, frecvent limitat de senzația de sațietate și, pe de altă parte, puțin eficient. Orexinogenele sînt ineficiente.

Slăbirile secundare se integrează într-un tablou diferit: slăbiri cu alterarea stării generale, scădere inconstantă a aporturilor calorice și energetice, maladie organică sau psihică cauzală. În acest caz, există semne de denutriție (cf. Carențe protidice și calorico-protidice).

TABELUL III-12. Elemente în favoarea unei slăbiri constituționale

<i>Interogatoriu</i>	
Antecedente familiale de slăbire constituțională	
Denutriție în cursul primilor ani de viață	
Greutate stabilă (+++)	
<i>Examen clinic</i>	
Musculatură puțin dezvoltată	
Schelet osos mai curînd gracil	
<i>Semne negative (+++)</i>	
Fără alterarea stării generale	
Fără amenoree	
Fără limitare a efortului	
Fără maladii psihice primitive	
Fără maladii organice	
Fără restricție calorică	

CARENȚE PROTIDICE ȘI CALORICO-PROTIDICE

Malnutrițiile asociază cel mai adesea un deficit energetic și un deficit protidic. Celelalte carențe sînt, bineînțeles, adeseori prezente, precum carențele vitaminice. Denutrițiile proteice pure sînt rare și se observă mai ales la copil în caz de Kwashiorkor. Denutrițiile calorice cuprind o scădere a rezervelor energetice, reprezentate de țesutul adipos, în timp ce o carență proteică este foarte rapid însoțită de o amputare a masei macre.

Diagnosticul clinic al unei denutriții este ușor. Examenle simple confirmă diagnosticul (Tabelul III-13). Numeroase proteine plasmatice au concentrația scăzută (proteine totale, albumină plasmatică). Este mult mai interesant de a doza proteinele cu semi-viață scurtă, ale căror variații de concentrație sînt mult mai rapide și sensibile: *retinol binding protein* (T_{1/2}: 12 h), prealbumina (T_{1/2}: 48 h), transferina (T_{1/2}: 8 zile). Dozarea 3-metil-histidinei în urină permite evaluarea catabolismului muscular. Aceasta este eliberată în timpul catabolismului proteinelor musculare, fără a fi reutilizată. Pentru o mai bună interpretare a rezultatelor este necesar de a suprima orice aport de carne în timpul celor 4 zile care preced dozarea. Determinarea azotului corporal total este posibilă, dar necesită o tehnologie complexă (tehnici de activare fonică sau prin flux neutronic). Masa macră poate fi ușor estimată plecînd de la măsurarea apei totale și extracelulare, prin impedanțmetrie.

Cauzele de denutriție sînt numeroase. Aporturile nu sînt întotdeauna diminuate. Este cazul bolilor digestive responsabile de pierderi de nutrimente, al bolilor în care catabolismul este crescut (hipertiroidie, supurații profunde, cancere și hemopatii maligne, boli infecțioase) și al diabetului, care asociază o creștere a catabolismului și a pierderii urinare de glucoză. Denutrițiile prin carență de aport se pot întîlni la persoanele cu nivel socioeconomic scăzut, în țările în curs de dezvoltare, dar și în țările bogate, printre subiecții în vîrstă, sau printre subiecții socialmente excluși. Carențele de origine psihogenă sînt posibile: *anorexia mentală*, bineînțeles, dar și anorexiile sateleite unei depresii sau unei isterii. Denutrițiile sînt uneori constatate în cursul regimurilor restrictive și hipocalorice „aiurite”, care nu au fost recomandate de medic.

TABELUL III-13. *Semnele unei denutriții calorico-proteidice*

<i>Semne clinice</i>
Scădere ponderală, uneori mascată de edeme Pliu cutanat tricipital diminuat (Femeie: < 17 mm, Bărbat: < 10 mm) Păr uscat și casant, piele uscată, fină, uneori edeme Hipotensiune și bradicardie Amenoree (precoce) Tulburări psihice: iritabilitate sau apatie Tulburări digestive: anorexie, glosită, constipație, diaree Suprainfecții frecvente
<i>Examene complementare simple</i>
Scăderea: - proteinelor plasmatice (< 60 g/l) - albuminei plasmatice (< 30 g/l) - retinol binding plasmatic (55 < normal < 69 mg/l) - prealbuminei plasmatice (275 < normal < 345 mg/l) - transferinei plasmatice (2,5 < normal < 3,1 g/l) Scăderea creatininei urinare pe 24 de ore Anemie frecventă multifactorială, limfopenie Hipokaliemie Scăderea reacțiilor cutanate de hipersensibilitate întârziată

Mai multe principii ghidează tratamentul unei denutriții. Tratamentul cauzei este evident necesar. Bilanțul trebuie să aprecieze gravitatea denutriției, să evalueze rezervele adipoase cu scopul de a estima deficitul energetic și carențele proteice. Atunci când calea orală este insuficientă sau imposibilă, se recomandă o alimentație pe cale intravenoasă. Realimentarea enterală trebuie întotdeauna să fie progresivă, datorită hiposecreției digestive și atrofiei mucoaselor. În cazul unui deficit calorico-azotat, utilizarea preparatelor culinare calorice obișnuite, care aduc mai mult de 2 000 de kcal este posibilă, avînd grijă ca proteinele conținute de acestea să aibă o bună valoare biologică. Un deficit azotat impune un aport proteic cel puțin egal cu 1/2 din aportul proteic inițial și, în valoare absolută, mai mare de 50 g/zi, pînă la o valoare de cel puțin 120 g/zi.

Anabolismul unui gram de N necesită un aport energetic de 100 - 130 kcal și de 5 mmol de K. Administrarea simultană de vitamine și de oligoelemente este necesară în cursul renutriției.

CARENȚE VITAMINICE

Carența în vitaminele din grupul B

Tabelele III-14 și III-15 descriu, respectiv, carențele în vitaminele B₁, B₂, B₃, B₆, B₈ și în vitaminele B₉ și B₁₂.

Carența în vitamina C

Carența în vitamina C determină *scorbutul* și se manifestă prin astenie, mialgii, edeme distale, peteșii cutaneo-mucoase. Carențele de aport se pot întâlni la adult, adeseori vîrstnic, care nu se hrănește decît cu conserve. Malabsorbțiile, dializele repetate, favorizează apariția carenței. Diagnosticul este confirmat de dozarea vitaminei C plasmatică sau intraleucocitare.

Carența în vitamina A

Carențele în vitamină A sînt excepționale în țările dezvoltate și sînt, în acest caz, adeseori secundare unei malabsorbții sau unei proaste utilizări (pancreatită cronică, colestază, malabsorbție intestinală, ciroză, mucoviscidoză). Dimpotrivă, stările carențiale sînt frecvente în țările în curs de dezvoltare. Simptomatologia asociază semne oculare (nictalopie sau scăderea vederii crepusculare, xeroftalmie cu pete Bitot, ulceratii corneene) și semne cutaneo-mucoase (uscăciunea pielii, hipercheratoză, leziuni papulare perifoliculare, atrofie a mucoaselor genito-urinare și digestive, care se complică cu litiaze și diaree). Infecțiile bacteriene și virale complică adeseori evoluția. Diagnosticul biologic se poate face prin dozarea retinolului plasmatic. Un nivel inferior valorii de 10 micrograme/100 ml dovedește un deficit franc. De asemenea, este posibilă și dozarea plasmatică a carotenului. Puncția-biopsie a ficatului, dacă este efectuată, va arăta un nivel prăbușit al retinolului hepatic (< 5 micrograme/g de ficat). Tratamentul curativ cuprinde administrarea de 10 000 - 50 000 UI pe zi, pe parcursul mai multor săptămîni.

TABELUL III-14. Carențe în vitaminele B_1 , B_2 , B_3 sau PP, B_6 , B_{12}

<i>Carența în vitamina B_1</i>
Semne: - beri-beri: alterare a stării generale, neuropatie periferică, edeme, cardiomiopatie dilatativă - encefalopatie Gayet-Wernicke Teren: alcoolici (vărsături incoercibile, alimentație parenterală prelungită și glucidice fără supliment vitaminic) Diagnostic: dozarea tiaminei libere sau fosforilate, măsurarea activității transketolazice eritrocitare Tratament: tiamină pe cale intramusculară, cu posologia de 100 mg/zi (urgentă). Dar, cel mai bun tratament este preventiv.
<i>Carența în vitamina B_2</i>
Semne: cheilită, stomatită depapilată, ragade, dermită seboreică, fotofobie, hipervascularizare conjunctivală Diagnostic: dozarea excreției urinare a vitaminei B_2 și măsurarea activității glutatation reductazei eritrocitare
<i>Carența în vitamina B_3 sau PP</i>
Tabloul de pelagră : dermatoză a zonelor expuse la soare, glosită, stomatită, diaree, rectoragie, depresie, confuzie, halucinații Factori favorizanți : alimentație exclusiv pe bază de porumb, carcinoide ale intestinului subțire, tulburări ale metabolismului triptofanului, tratamente cu izoniazidă, alcoolism. Diagnostic : scădere a N-metilnicotinamidei
<i>Carența în vitamina B_6</i>
Semne: leziuni seboreice, glosită, convulsii, neuropatii periferice, anemie, scădere a activității transaminazelor Teren: alcoolic cronic Diagnostic: dozarea plasmatică și urinară a vitaminei B_6
<i>Carența în vitamina B_{12} sau biotina</i>
Foarte rară Factori favorizanți: alimentație parenterală exclusivă, ingestie de antagonist, precum avidina din albușul de ou crud La copil: maladii ereditare ale metabolismului B_{12} (tulburări digestive și cutanate, hipotonie, convulsii, acidoză lactică) Diagnostic : dozări ale vitaminei B_{12} (dificile)

TABELUL III-15. Carențe în vitaminele B₉ și B₁₂

<i>Carența în vitamina B₉ sau acid folic</i>
Semne: - carență relativ frecventă, - tulburări digestive (anorexie, vărsături, diaree) - tulburări cutaneo-mucoase (stomatită, glosită, dermită) - tulburări neurologice (tulburări psihice și neuropatii periferice), - anemie macrocitară normocromă și aregenerativă, uneori o trombopenie și o leuconeutropenie Teren: femei gravide, persoane în vîrstă, alcoolici Etiologii: tulburări ale absorbției în cursul afecțiunilor intestinale, hepatopatii, tulburări ereditare ale metabolismului acidului folic, anumite tratamente (anticonvulsivante, chimioterapie anticanceroasă, pirimetamină, trimetoprim-sulfametoxazol) Diagnostic: scăderea folaților plasmatici (nivel normal între 10 și 40 nMol/l) și a folaților eritrocitari (nivel normal între 340 - 1 600 nMol/l) Tratament : 15 mg acid folic / zi, pe parcursul a 3 luni.
<i>Carența în vitamina B₁₂</i>
Semne : - astenie - semne neuropsihice: tulburări ale sensibilității profunde și sindrom piramidal, sindrom ataxospasmodic, nevrită optică, tulburări psihice - glosită - pancitopenie cu anemie macrocitară - megaloblastoză medulară Etiologii: - rareori de aport (malnutriție, vegetarieni) - adeseori secundară unei malabsorbții: deficit de sinteză sau de secreție a factorului intrinsec necesar absorbției vitaminei B₁₂ (maladie Biermer, gastrectomie), instabilitatea complexului factor intrinsec - vitamină B₁₂ (sindrom Zollinger-Ellison), boală Crohn, rezecție ileală, ansă oarbă și proliferare microbiană, botriocefaloză Diagnostic: nivel seric al vitaminei B₁₂ scăzut, mai mic de 90 pMol/l Tratament: corectarea etiologiei, vitamină B₁₂ dacă este necesar, pe cale parenterală.

Carența în vitamina D

La copil, carența în vitamina D determină *rahitismul* (Tabelul III-16). anumite rahitisme se numesc vitamino-rezistente și nu răspund la dozele uzuale de vitamină D (rahitism prin defect de absorbție al vitaminei D), rahitism pseudocarențial Prader (care este o boală autosomală recesivă, legată de un defect de hidroxilare a vitaminei D), rahitisme legate de o boală tubulară, cu pierdere excesivă de fosfor (rahitism hipofosfatic familial legat de cromozomul X, *sindrom Toni-Debré-Fanconi*, rahitism hipofosfatazic).

La adult, carența în vitamina D determină *osteomalacia*, care este o afecțiune dureroasă (Tabelul III-17).

TABELUL III-16. Carența în vitamină D la copil: rahitism

Semne clinice
- Craniotabes spre vârsta de 6 luni - Întârzierea închiderii fontanelei anterioare (> 18 luni) - Semne toracice care apar înainte de primul an de viață (mătăanii condro-costale, proeminența sternului, deformarea toracelui „în clopot” și cifoză vertebrală, care sînt însoțite de tulburări ventilatorii pulmonare și de infecții repetate) - Deformări ale oaselor lungi, predominant ale membrelor inferioare, atunci cînd copilul începe să meargă - Nodozități metafizare - Tulburări ale dentiției - Hipotonie musculară (proeminența abdomenului și cifoză) - Tetanie, convulsii, spasm laringian, care dovedesc o hipocalcemie francă
Semne radiologice
- Transparență osoasă crescută - Metafize lărgite și concave spre în jos cu margine inferioară și neregulată - Întârziere a nucleelor de osificare ale extremității inferioare a radiusului și a oaselor carpului - Fracturi și fisuri osoase Looser
Semne biologice
- Hipofosforemie, hipocalcemie, hipocalciurie inconstantă, hipofosfaturie - Creștere a fosfatazelor alcaline plasmatic - Scăderea citratemiei - Anemie inconstantă - Hiperamino-acidurie - Nivelul plasmatic al 25-hidroxi colecalciferolului este inferior valorii de 10 micrograme/l

Tratament

Profilactic :

- 600 - 1 200 UI pe zi din săptămîna a 6-a pînă în luna a 18-a, sau cîte 200 000 UI la fiecare 6 luni
- Piele pigmentată: aport cotidian dublat
- Prematur: tratament preventiv din ziua a 8-a

Curativ:

- 4 - 10 000 UI pe zi, pe parcursul a 6 săptămîni, apoi 2 000 UI pe parcursul a 5 luni
- 600 000 UI per os în doză unică, tratament preferat mai ales în cazuri din medii defavorizate
- Aporturi calcice suficiente, datorită unui risc tetanic prin hipocalcemie

TABELUL III-17. Carența în vitamina D la adult: osteomalacia

<i>Semne clinice</i>
Teren : - subiecți în vîrstă, puțin expuși la soare - subiecți mai tineri : malabsorbție intestinală, maldigestie a grăsimilor datorită unei pancreatite cronice sau unei colestaze cronice, insuficiență renală cronică (care antrenează o osteodistrofie prin hiperparatiroidism, dar, de asemenea, și o osteomalacie legată de o proastă hidroxilare a 25-hidroxi-colecalciferolului de către rinichi) Dureri ale centurilor, mai ales ale bazinului și ale coloanei vertebrale, care pot imobiliza bolnavul la pat.
<i>Semne radiologice</i>
Transparență crescută a scheletului Fisuri Looser-Milkman (benzi clare înguste, perpendiculare pe corticală, în lungime de cîteva mm și mărginite de fiecare parte de un lizereu opac, localizate preferențial la nivelul bazinului, extremităților superioare ale femurului, coastelor și omoplaților) Fracturi Deformări scheletice tardive: cifoasă prin tasare vertebrală, bazin în formă de cupă, prin înfundare acetabulară, <i>coxa vara</i> și torace „în clopot”
<i>Semne biologice</i>
Apropiate de cele ale rahitismului la copil Hiperfosforemie în caz de insuficiență renală Biopsia osoasă: travee de țesut osteoid, fără front de calcifiere și hiperosteoblastoză, creșterea activității osteoclastice
<i>Tratament</i>
4 000 UI pe zi de vitamină D Posologie mai puternică în caz de malabsorbție

Carența în vitamina E

Carența prin aport de vitamină E este excepțională. O deficiență este posibilă în cursul malabsorbțiilor digestive sau în cursul abetalipoproteinemiei, în cadrul căreia deficitul sever în vitamină E este asociat cu absența secreției de apoproteine. În acest caz, sînt prezente semne neurologice: retinopatie, neuropatie periferică și afectarea sistemului nervos central. Există o sensibilitate crescută a eritrocitelor la șocul osmotic, atunci cînd diagnosticul este confirmat prin dozarea plasmatică de alfa-tocoferol.

Carența în vitamina K

Carența în vitamina K se întîlnește adeseori la prematuri și la sugari. Carențele adultului sînt frecvent secundare (Tabelul III-18).

TABELUL III-18. Carența în vitamina K

<i>Semne clinice</i>
Teren: - prematur și sugar - adult: malabsorbție, tratament cu antivitamine K (uneori ascunsă), alimentație parenterală exclusivă și prelungită, tratament antibiotic prelungit Sindrom hemoragic
<i>Semne biologice</i>
- Prolungirea timpului Quick - Scăderea factorilor plasmatici ai coagulării vitamina K-dependenți - Scăderea nivelului plasmatic al vitaminei K
<i>Tratament curativ</i>
Injectarea a 25 - 50 mg de vitamină K, de repetat în funcție de evoluție

EXCESE ALIMENTARE

OBEZITATEA

A defini obezitatea nu este un lucru ușor. Din punct de vedere fiziologic, obezitatea este caracterizată printr-un exces al masei grase, mai mult de 20% din greutatea corporală la bărbat și mai mult de 25% la femeie. Obezitatea poate fi de asemenea definită ca o greutate superioară greutății ideale, pentru care morbiditatea și mortalitatea sînt mai scăzute în cadrul unei populații.

Ideal, diagnosticul de obezitate trebuie să se bazeze pe măsurarea masei grase. Măsurarea pliurilor cutanate permite o evaluare corectă a masei grase. Un pliu cutanat tricipital > 20 mm la bărbat și > 30 mm la femeie este în favoarea unei obezități. Sînt posibile măsurători mai precise ale masei grase, dar tehnicile sînt mult mai complicate. Ele fac apel la măsurarea densității corporale și la evaluarea volumului corporal prin imersie, la tehnicile de măsurare a masei grase prin diluție izotopică a potasiului sau a apei prin impedanțometrie, la tehnicile de măsurare a masei grase prin diluția xenonului. În practică, evaluarea unei obezități se face mai mult cu ajutorul parametrilor legați de greutate. Se vorbește de obezitate atunci cînd greutatea depășește cu 20% greutatea ideală, în funcție de vîrstă, sex și corpolență. Există tabele care cuprind asemenea valori și care sînt extrase din analizele statistice ale companiilor de asigurări.

Formula lui Lorentz poate furniza de asemenea o valoare a greutății ideale :

$$(\text{Greutatea ideală kg}) = \text{talía (cm)} - 100 - \frac{\text{talía (cm)} - 150}{x}$$

unde, $x = 4$ la bărbat și $x = 2$ la femeie.

De fapt, actualmente, pentru definirea obezității se utilizează mai mult *raportul greutate (kg) / talie² (metri)*, sau indice de masă corporală, sau indicele Quetelet. Un indice > 27 definește obezitatea.

Interogatoriul unui obez trebuie :

- să caute antecedente familiale de obezitate, care sînt frecvente în cursul obezităților masive;

- să evalueze dinamica și variațiile greutății : greutatea la naștere, circumstanțe de declanșare (stres afectiv sau profesional, episoade de viață genitală, reducerea activității fizice, tratament medicamentos ...), tentative de scădere a greutății și oscilații ponderale („sindrom yo - yo” care pare a fi însoțit de o supramortalitate globală și coronariană);

- să caute tulburările de comportament alimentar, precum bulimia (acces de ingestie a unor cantități mari de alimente, independent de foame, urmat de vomisme, dureri abdominale, care termină criza într-un context de angoasă și culpabilitate), ronțăiala (ingestia în mod cvasi-constant de alimente adeseori zaharate sau bogate în lipide);

- să caute un teren anxios sau angoasat, frecvent regăsit la subiecții care prezintă compulsii alimentare (poftă subită de a mânca un aliment specific, adeseori zaharos, fără a exista foame);

- să evalueze nevoile reale ale pacientului.

Bilanțul trebuie de asemenea să precizeze tipul de obezitate :

Obezitatea *androidă* predomină în partea superioară a corpului, cu un raport talie/șold crescut (> 1). Acest tip de obezitate se complică ușor cu tulburări metabolice: diabet sau insulino-rezistență cu intoleranță la glucide, dislipoproteinemie (creșterea trigliceridelor și scăderea HDL-colesterolului), HTA. Riscul cardiovascular este crescut.

Obezitatea *ginoidă* sau subombilicală este statistic mai puțin legată de complicații metabolice și cardiovasculare;

- să caute alți factori de risc cardiovasculari;

- să caute o cauză organică a obezității: hipotiroidie, hipercorticism, adenom langerhansian, patologie hipotalamohipofizară, excepțional sindrom Willi-Prader (hipogonadism, retard mental);

- să caute tulburări psihice grave;

- să depisteze eventualele complicații cardiovasculare, metabolice, respiratorii, reumatologice și digestive.

ALCOOLISMUL

Fiziopatologie

Alcoolul este metabolizat în proporție de 90 % de către ficat și în proporție de 10 % de către alte țesuturi (tub digestiv, mușchi, rinichi, creier). Fiind nestocabil, alcoolul este oxidat. Prima cale de oxidare este cea a alcool-dehidrogenazei hepatice, care poate metaboliza până la 100 mg pe kg de greutate corporală și pe oră de etanol. Cea de-a doua cale de oxidare este cea a sistemului MEOS (*Microsomal Ethanol Oxidizing System*). Este o cale indusă de către alcool. Oxidarea etanolului intră în competiție cu alte toxice, care astfel sînt susceptibile de a se acumula în prezența etanolului. Cea de-a treia cale de oxidare, la băutorii excesivi, este cea a sistemului catalază-peroxidază. Această cale este însoțită de o dezaminare a bazelor purinice ale acizilor nucleici. Oxidarea etanolului pe calea alcool-dehidrogenazei furnizează aproximativ 7 kcal. Această energie, produsă sub formă de căldură, nu este stocată. Alcoolul poate fi considerat ca un nutriment energetic, dar el devine toxic la consumuri mai crescute. Alcoolul crește fluiditatea membranelor și acest efect vătămător explică în parte manifestările neurologice ale alcoolismului acut. Etanolul alterează metabolismul mitocondriilor. El favorizează sinteza hepatică de trigliceride, plecînd de la acizi grași, a căror oxidare este diminuată. Pot surveni o steatoză și o hipertrigliceridemie. De asemenea, metabolismul glucidic este perturbat: intoleranță la glucide și creșterea insulinei circulante, hipoglicemie în cursul posturilor prelungite. Anumite complicații hepatice și neurologice par a fi legate de perturbarea metabolismului proteinelor și al acizilor aminați. În fine, ingestiile repetate de etanol perturbă metabolismul vitaminelor din grupul B, fiind asociate cu carențe de minerale, precum Zn. Nu este deci de mirare că patologiile legate de alcoolismul cronic sînt numeroase. Cităm în acest sens următoarele maladii : hepatita și ciroza, pancreatitele cronice, tulburările neurologice periferice sau centrale, incidența mai mare a cancerelor din sfera ORL, de esofag, de ficat, cardiopatiile dilatative, complicațiile fetale. De asemenea, viața socială este perturbată. Accidentele de muncă, accidentele de circulație, sînt mai

frecvente la alcoolici. Perturbările bilanțului biologic sînt numeroase. Cele 2 examene de depistare sînt reprezentate de creșterea volumului globular mediu și de creșterea activității plasmatice a gamma-glutamil-transpeptidazei. Aceste teste nu sînt în mod evident specifice.

Tipuri de alcoolism descrise :

- Băutorul habitual (alcoolitul lui Fouquet) se întâlnește frecvent în țările cu vocație viticolă. Consumul de alcool, vin sau bere cel mai frecvent, este regulat, prelungit și frecvent legat de evenimente sociale (promovări, recepții, mese de afaceri, alcoolism monden). Profilul psihologic este normal.

- Alcoolicul nevrotic (alcooloză) apare la subiecții care prezintă trăsături nevrotice, pentru care priza de alcool aduce un beneficiu: mai puțină anxietate, suprimarea unei inhibiții, de exemplu. Băuturile consumate sînt frecvent „tării”. Anturajul poate ignora intoxicația.

- Alcoolicul intermitent (somalcooloză) bea sub efectul unei compulsi.

- Au fost descrise și alte tipuri de alcoolism: alcoolismul subiectului tînăr, izolat, adeseori imatur; alcoolismul subiectului în vîrstă, favorizat de solitudine și de proastele condiții socioeconomice.

Principii de tratament

Tratamentul curativ al alcoolismului cronic nu este ușor. El necesită voință din partea pacientului și perseverență din partea medicului. O consultație la un Centru de Igienă Alimentară este recomandabilă. Spitalizarea este posibilă, mai ales dacă subiectul este foarte dependent. Un sprijin psihologic este uneori necesar. Corectarea unei carențe asociate este necesară. Psihotropele pot fi prescrise în prezența unor tulburări specifice (de exemplu, anxietate, depresie). Medicamentele pentru sprijinirea sevrajului sînt inconstant eficiente.

HIPERLIPOPROTEINEMIILE

Tulburările metabolismului lipoproteinelor sînt frecvente în cadrul populațiilor din țările bogate. Apariția unor asemenea tulburări depinde, pe de o parte, de factori genetici și, pe de altă parte, de factori de mediu, care sînt uneori preponderenți.

Metabolismul lipoproteinelor

Lipoproteinele sînt formate din lipide insolubile în apă și din proteine, numite apoproteine.

Chilomicronii conțin aproape 95% trigliceride de origine alimentară. Sintetizați în enterocite în perioada postprandială, ei sînt rapid eliminați din circulație, datorită lipoprotein-lipazei, care hidrolizează trigliceridele, permițînd furnizarea de acizi grași țesuturilor. Resturile (reziduurile) chilomicronilor sînt captate de către ficat.

VLDL (*Very Low Density Lipoproteins*), de asemenea bogate în trigliceride, sînt secretate de către ficat. VLDL sînt degradate de către lipoprotein-lipază în IDL (*Intermediary Density Lipoproteins*), apoi în LDL (*Low Density Lipoproteins*), care sînt mai bogate în colesterol și în apoproteină B.

LDL se pot fixa pe receptorii apo B, E ai membranelor celulare, apoi pot penetra în celule, cu scopul de a aduce colesterolul indispensabil metabolismului. Creșterea colesterolului intracelular determină, printr-o cale de retrocontrol, scăderea numărului de receptori. De asemenea, LDL se pot fixa pe macrofage, mai ales pe cele ale peretelui arterial, prin intermediul unui alt receptor. Această fixare pe macrofage este cu atît mai mare cu cît LDL sînt modificate sau oxidate. Captarea macrofagică nefiind reglată, macrofagul riscă să acumuleze material lipidic și se poate transforma în celulă spumoasă. Astfel, unul din fenomenele care inițiază ateroscleroza este explicat.

HDL (*High Density Lipoproteins*) sînt lipoproteine bogate în colesterol și în apoproteină A₁. Ele sînt sintetizate de către ficat și intestin și pot proveni direct din catabolismul lipoproteinelor bogate în trigliceride, în cursul schimburilor componentelor lipidice și proteice. Există mai multe subfracții de HDL. Cele mai importante sînt HDL₂ și

HDL₃. HDL, mai ales HDL₂, permit transportul de retur al colesterolului de la celule spre ficat și participă astfel la eliminarea colesterolului.

Valori recomandabile ale parametrilor lipidici

Aceste valori au fost furnizate datorită studiilor epidemiologice care cercetează legăturile care există între concentrațiile plasmatice ale lipidelor și apariția evenimentelor morbide, în special morbiditate și mortalitate cardiovasculară (Tabelul III-19).

TABELUL III-19. *Valori recomandabile ale parametrilor lipidici*

	<i>Alți factori de risc cardiovasculari sau complicații cardiovasculare</i>	
	Da	Nu
Colesterol total	< 2,00 g/l	< 2,50 g/l
LDL-colesterol	< 1,30 g/l	< 1,60 g/l
HDL-colesterol (Bărbat)	> 0,40 g/l	
HDL-colesterol (Femeie)	> 0,50 g/l	
Apoproteina A ₁	> 1,30 g/l	
Apoproteina B	< 1,20 g/l	
Lipoproteina A	< 0,30 g/l	
Trigliceride	< 2,00 g/l	

Diferite tipuri de dislipidemii

- *Hipercolesterolemia pură (tip II a al clasificării internaționale).*

Se disting clasic o formă poligenică, fără caracter familial evident, și o formă familială în cadrul căreia există mai multe niveluri de gravitate : forma minoră, cu un colesterol total < 3 g/l, forma heterozigotă cu xantoame tendinoase și cu un colesterol total cuprins între 3 - 6 g/l și forma homozigotă, cu xantoame cutaneo-tendinoase și un colesterol cuprins între 6 - 10 g/l. În toate cazurile este posibilă apariția unui arc cornean. Acest semn nespecific are o valoare semiologică mai mare dacă este prezent înaintea vârstei de 40 de ani. Bilanțul lipidic arată că creșterea colesterolului total este însoțită de un nivel crescut de LDL-

colesterol și de apoproteină B. Această dislipidemie este în mod particular aterogenă. Mai multe anomalii ale metabolismului lipoproteinelor sînt responsabile pentru asemenea tablouri: deficit în receptori B, E (receptori nesecretați sau nefuncționali), anomalii ale apoproteinei B.

- *Hipertrigliceridemia pură cu VLDL (tip IV)*. Serul este tulbure. Trigliceridele sînt crescute. HDL-colesterolul și apoproteina A₁ sînt adeseori scăzute. Factorii de mediu au în general un rol important, în special supraîncărcarea ponderală, tulburările metabolismului glucidic și ingestia de alcool. Hipertrigliceridemia este frecvent asociată cu alți factori de risc metabolic. O hipertrigliceridemie severă poate fi însoțită de xantoame eruptive fugace, de lipemie retiniană și de hepatosplenomegalie. Apariția pancreatitei acute este posibilă atunci cînd trigliceridele au valori > 15 g/l.

- *Hipertrigliceridemia cu chilomicroni (tip I)*. Este o maladie excepțională, autosomal-recesivă. Dependența alimentară de grăsimi este evidentă. Mecanismul este reprezentat de un deficit în lipoprotein-lipază sau în cofactorul acesteia, apoproteina C₂. Această dislipidemie nu este aterogenă. Riscul de pancreatită este crescut.

- *Hiperlipidemia de tip V*, care asociază hipertrigliceridemie importantă și hipercolesterolemie, este excepțională. Dependența alimentară este dublă : față de grăsimi (chilomicroni) și față de glucide (VLDL).

- *Hiperlipidemia mixtă*. Forma cea mai frecventă este aceea care asociază o creștere a VLDL și a LDL. Serul este tulbure. LDL-colesterolul și apoproteina A₁ sînt adeseori scăzute. Profilul biologic poate varia de la un examen la altul și de la un membru al familiei la altul, în cursul hipercolesterolemiei familiale combinate. Se impune repetarea dozărilor. Riscul aterogen există. Disbetalipoproteinemia este o altă dislipidemie mixtă (tip III). Ea este caracterizată de creșterea IDL. În marea majoritate a cazurilor, fenotipul apoproteinei E este E2/E2. Ateroscleroza afectează frecvent arterele membrelor inferioare și coronarele. Răspunsul la regim este în general bun.

- *Deficitele în HDL*. HDL-colesterolul și apoproteina A₁ sînt diminuate. Riscul cardiovascular pare a fi crescut. Corectarea unei supraîncărcări ponderale, oprirea fumatului, exercițiul fizic, pot permite obținerea unei discrete creșteri a HDL-colesterolului. Există forme familiale.

- *Lipoproteina A*. Această lipoproteină are o compoziție lipidică asemănătoare cu LDL. Ea conține apoproteină B și apoproteină A, a cărei structură seamănă cu cea a plasminogenului. Este o lipoproteină foarte aterogenă. Un nivel mai mare de 0,3 g/l crește riscul de apariție a cardiopatiei ischemice.

- *Hiperlipidemiile secundare* (Tabelul III-20). Printre cauzele cele mai frecvente cităm diabetul, în cadrul căruia hipertrigliceridemia și deficitul în HDL sînt adeseori asociate, hipotiroidia, care asociază o creștere a LDL-colesterolului și a HDL-colesterolului, colestaza care este însoțită de o hipercolesterolemie, sindromul nefrotic și insuficiența renală cronică, și hiperlipidemiile iatrogene. În fine, subliniem frecvența dislipidemiilor de origine alcoolică: hipertrigliceridemie de tip IV sau, uneori, mare hiperlipidemie de tip V, cu xantoame eruptive și risc de pancreatită.

TABELUL III-20. *Principalele etiologii ale dislipidemiilor secundare*

Endocrinopatii:

- Diabet noninsulinodependent
- Diabet insulinodependent
- Hipotiroidie
- Hiperkorticism
- Feocromocitom

Hepatopatii colestatice

Insuficiență renală cronică și sindrom nefrotic

Etilism

Sarcină

Cauze iatrogene : corticoterapie, estroprogestative, diuretice, beta-blocante (mai ales cele noncardioselective și fără activitate simpatomimetică intrinsecă), retinoizi

Glicogenoze hepatice

Lipidoze (boala Gaucher și Niemann-Pick)

SIDA

Principii de tratament

Tratamentul unei hiperlipidemii începe întotdeauna cu un regim (cf. *infra*). Numai în caz de ineficacitate a acestuia, va fi recomandat tratamentul medicamentos. Sînt posibile și alte metode terapeutice. Intervențiile de by-pass intestinal și șunturile porto-cave au fost propuse pentru hipercolesterolemiile severe familiale. Transplantul hepatic are indicații excepționale: el permite aportul de receptori B, E la subiecții deficienți. Aferezele de LDL sînt din ce în ce mai folosite la subiecții afectați de hipercolesterolemie gravă. Terapia genică este în stadiu experimental la om, în cursul hipercolesterolemiilor homozigote prin deficit de receptor.

PRESCRIPTII DIETETICE

A. PILOT, B. JACOTOT

REGIM NORMAL, ECHILIBRAT

Aportul energetic global trebuie definit pentru fiecare subiect, în funcție de activitatea sa și de cheltuielile sale energetice. Acest aport diferă mult în funcție de tipul subiectului: în perioadă de creștere, sportiv sau vîrstnic. Aportul recomandat pentru un adult cu activitate fizică redusă este de aproximativ 2 100 kcal pentru un bărbat și 1 800 kcal pentru o femeie.

Repartiția diferitelor alimente trebuie să urmeze anumite reguli (Tabelul III-21).

Repartiția ideală a diverșilor acizi grași este stabilită avîndu-se în vedere rezultatele studiilor epidemiologice sau experimentale. Un consum crescut de acizi grași saturați este asociat cu o creștere a valorilor plasmatice ale colesterolului și LDL-colesterolului și cu o frecvență crescută a cardiopatiilor ischemice. Dimpotrivă, populațiile care consumă cantități mari de acizi grași mononesaturați au o colesterolemie mai scăzută și o incidență mai slabă a cardiopatiilor ischemice. Cît despre acizii grași polinesaturați, aceștia tind să scadă colesterolul total, dar și colesterolul HDL. Uleiurile bogate în acizi grași polinesaturați au o proporție crescută de acid linoleic (floarea soarelui, soia, porumb, arahide, semințe de struguri). Acidul linolenic abundă în anumite uleiuri (soia: 8%, rapiță: 9%).

Aportul proteic trebuie să comporte o cantitate suficientă de proteine de origine animală. Însă un consum excesiv de proteine animale este frecvent însoțit de un aport excesiv de acizi grași saturați.

Glucidele vor fi aduse în organism mai ales sub formă de polizaharide. Ingestia de fibre alimentare este recomandată.

TABELUL III-21. *Aporturi alimentare recomandate*

Aport caloric : variabil în funcție de vîrstă, sex, activitate

Repartiția calorică

Lipide : 35% din rația calorică toală (RCT)

- jumătate din acizi grași mononesaturați
- un sfert din acizi grași saturați
- un sfert din acizi grași polinesaturați

Aport de acizi grași esențiali :

- acid linoleic : 6 - 8% din RCT
- acid linolenic : 1 - 2% din RCT

Aport de colesterol :

- inferior valorii de 500 mg/zi

Protide : 15 - 20% din RCT

Glucide : 50 - 55% din RCT

Apă, micronutrimente în cantitate suficientă

Alcool : inferior unui procentaj de 10% din RCT

RCT : Rația calorică totală

REGIM HIPOCALORIC

Reducerea aporturilor calorice va depinde de activitatea subiectului și de consumul său energetic obișnuit evaluat printr-o anchetă alimentară. Pentru o bună toleranță a regimului, se obișnuiește să nu se reducă la mai puțin de o treime rația calorică anterioară. Nu este necesar un supliment vitaminic atunci cînd aportul caloric este superior valorii de 1 200 kcal/zi. Aportul proteic nu trebuie să fie inferior valorii de 55 g la femeie și celei de 70 g la bărbat. O scădere a greutateii cu 3 - 4 kg în prima lună reprezintă un obiectiv satisfăcător. Cînd greutatea se stabilizează este

necesară o nouă evaluare, căci nevoile calorice ale pacientului sînt diminuate datorită însăși pierderii în greutate (20 kcal pe kg de greutate pierdută). Regimurile foarte restrictive (dietă proteică pe de o parte și aport caloric inferior valorii de 900 kcal, pe de altă parte) au indicații rare. Ele sînt în general propuse unor subiecți cu obezitate mare și care nu răspund la o restricție calorică obișnuită. Potențial periculoase, acestea sînt inițiate în spital și prescrise pentru o perioadă scurtă. Anumite terapii adjuvante sînt utile, fără a avea în mod obligatoriu o acțiune directă asupra pierderii în greutate. Exercițiul fizic este recomandat în funcție de capacitățile pacientului, fiind preferate sporturile care necesită mișcări repetitive și cu rezistență scăzută. Psihoterapia, psihotropicele pot facilita respectarea regimului la anumiți subiecți.

REGIM ÎN DISLIPIDEMII

În prezența unei dislipidemii, tratamentul medical trebuie întotdeauna să înceapă prin recomandări pur dietetice, după o anchetă alimentară. Un tratament medicamentos nu va fi luat în considerare decît dacă un regim corect urmat este insuficient. Desigur, prescrierea unui medicament nu dispensează bolnavul de a-și urma regimul. Corectarea celorlalți factori de risc cardiovascular este de asemenea necesară. Un regim hipocaloric nu se prescrie decît în caz de supraîncărcare ponderală.

În caz de hipercolesterolemie, regimul trebuie să urmeze cîteva principii de bază (Tabelul III-22). Sfaturi practice permit cel mai adesea atingerea acestor obiective (Tabelul III-23).

În caz de hipertrigliceridemie, regimul este, în imensa majoritate a cazurilor, normolipidic cantitativ (Tabelul III-22): un aport de mai puțin de 30% lipide ar crește rația glucidică și ar putea astfel să majoreze hipertrigliceridemia. Doar hipertrigliceridemia cu chilomicroni necesită un regim hipolipidic căci, în acest caz, dependența de grăsimi este mare: în formele severe, aportul lipidic trebuie să fie inferior unui procentaj de 15% din rația calorică totală. Aportul de trigliceride cu lanț mediu este autorizat, căci acestea trec direct în sângele portal după absorbția lor digestivă.

În cursul hiperlipidemiilor mixte, regimul trebuie să asocieze principiile dietetice prescrise în hipercolesterolemie și hipertrigliceridemie.

TABELUL III-22. *Principii dietetice ale tratamentului hipercolesterolemiilor și hipertrigliceridemiilor*

<i>Hipercolesterolemie</i>
Regim normocaloric în absența supraîncărcării ponderale Rație lipidică în jur de 30% din RCT Consum cotidian de colesterol sub 300 mg Aport scăzut de acizi grași saturați Repartiție mai bună între diferiții acizi grași: 25% saturați, 25% polinesaturați, 50% mononesaturați Corectarea celorlalți factori de risc
<i>Hipertrigliceridemie</i>
Regim hipocaloric în caz de supraîncărcare ponderală Limitare sau chiar suprimare a băuturilor alcoolice Aport mai scăzut de dulciuri cu absorbție rapidă în caz de dependență de dulciuri Rație lipidică în jur de 30% din rația calorică globală (cu excepția hipertrigliceridemiilor cu chilomicroni, excepționale) Corectarea celorlalți factori de risc

TABELUL III-23. *Sfaturi practice în caz de hipercolesterolemie*

- Să nu se mănânce mai mult de 2 ouă pe săptămână - Să se evite consumul de organe și de mezeluri - Să se mănânce pește, chiar gras, cel puțin de 3 ori pe săptămână - Să se prefere cărnii de porc sau de oaie, relativ bogată în acizi grași saturați, celelalte soiuri de carne: de vitel, de vită degresată, de cal, de pui fără piele, de iepure - Untul poate fi înlocuit cu margarină de floarea soarelui - Crustaceele al căror consum nu este în general zilnic nu sînt interzise - 2 tipuri de ulei sînt recomandate: unul bogat în acizi grași mononesaturați (de măsline), celălalt bogat în acizi grași polinesaturați (de floarea soarelui, porumb, soia, arahide, semințe de struguri, rapiță).
--

REGIM HIPOSODAT

Regimurile hiposodate aduc mai puțin de 2 g sau 87 mMol de Na pe zi. Regimul hiposodat standard aduce 0,5 - 1 g de Na pe zi. El poate fi și mai puțin sever. Cît despre regimul strict, care nu mai este practic prescris, acesta aduce mai puțin de 0,5 g de Na pe zi.

Indicațiile regimului hiposodat sînt necesare în stările în care există o creștere a sectorului extravascular (insuficiență cardiacă), hipertensiunea arterială și corticoterapia cu scop antiinflamator.

Regimurile desodate care aduc 1 - 2 g de Na pe zi necesită suprimarea sării de bucătărie, a pîinii și a biscuiților sărați, a alimentelor afumate sau conservate cu sare, a mezelurilor, a preparatelor industriale, a untului sărat, a biscuiților preparați industrial, a brînzeturilor sărate, a anumitor ape minerale (Vichy, Badoit, Vals), a medicamentelor efervescente. În cazul regimurilor mai severe, dar tolerînd un aport de 0,5 g de Na, restricția alimentară trebuie să vizeze în plus, cantitativ, carnea, peștele și ouăle, cu un risc evident de carență în proteine animale. În cazul unor regimuri și mai stricte, brînzeturile și anumite legume (spanac, țelină, morcovi) sînt interzise. De fapt, indicațiile unor regimuri foarte severe sînt excepționale căci, pe de-o parte, diureticele permit cu ușurință negativarea bilanțului sodat și, pe de altă parte, numeroase medicamente permit ameliorarea simptomelor maladiei subiacente printr-o altă cale fiziopatologică decît depleția sodată severă.

Supravegherea unui regim hiposodat permite evaluarea eficienței lui, dar și căutarea semnelor clinice și biologice al unei deshidratări, mai ales dacă este asociat un tratament diuretic.

REGIM HIPOPROTIDIC

Acest tip de regim aduce mai puțin de 0,7 g/kg/zi. Insuficiența renală reprezintă indicația acestui regim. El permite reducerea nivelului plasmatic al ureei și diminuarea aportului de ioni H^+ și K^+ . Aportul de acizi aminați esențiali rămîne însă obligatoriu. Regimurile cu mai puțin de 0,5 g/kg/zi sau cu mai puțin de 40 g de protide sînt uneori utilizate pentru o perioadă scurtă în cursul insuficiențelor renale acute. Aportul caloric trebuie să fie normal pentru a evita o neoglucogeneză protidică. Regimurile puțin severe necesită o restricție pentru carne și pește, legume bogate în proteine și pîine. Aportul glucidic suplimentar poate dezechilibra un diabet.

REGIM SĂRAC ÎN FIBRE

Fibrele alimentare sînt reziduuri fibroase, de origine vegetală, care nu sînt hidrolizate de către enzimele digestive, dar care pot fi metabolizate de către

bacteriile din colon. Regimurile fără fibre, sau fără reziduuri, necesită suprimarea din alimentație a vegetalelor și a fructelor bogate în fibre. În cazul regimurilor foarte severe, doar zeama de legume fierte, sucurile de fructe neacide și jeleurile de fructe sînt permise. Pentru regimurile mai puțin severe, legumele tinere bine fierte, fructele neacide și fierte fără coajă și sîmburi sînt acceptate. Indicațiile unor astfel de regimuri le constituie colopatiile organice sau funcționale pentru unii, pregătirea pentru un lavaj baritat sau o ecografie abdominală, diareile infecțioase, diverticulitele, urmările anumitor intervenții chirurgicale (rezecție intestinală, fistule).

REGIM ÎN GUTĂ

Regimul contra gutei se bazează clasic pe majorarea diurezei și restricția alimentelor care, pe de o parte sînt bogate în purine sau care, pe de altă parte, favorizează survenirea acceselor gutoase. Alimentele foarte bogate în purine sînt măruntaiele, sardinele, scrumbiile, linte. Cărnurile, peștele și crustaceele le aduc de asemenea în organism, dar în cantitate mai mică. Băuturile alcoolizate diminuează eliminarea renală a acidului uric. Alcalinizarea urinelor (Vichy, Saint-Yorre) este recomandată, dar este însoțită de un aport de Na de loc neglijabil. Un regim hipoprotidic nu este necesar. Medicamentele hipouricemiente pot ameliora confortul pacienților care acceptă dificil acest tip de regim.

REGIM FĂRĂ LACTOZĂ

Este indicat în cursul intoleranțelor la lactoză prin deficit de lactază de origine ereditară sau secundară. Deficitele congenitale de beta-galactozidază sînt excepționale. În specia umană, activitatea acestei enzime este uneori nulă după perioada de sevră. O maladie celiacă, un kwashiorkor, o gastro-enterită, pot da deficite secundare. Regimul fără lactoză necesită suprimarea laptelui.

REGIM BOGAT ÎN FIBRE

Fibrele alimentare cresc greutatea fecalelor și accelerează tranzitul. Ele îngreuiază absorbția sărurilor biliare și încetinesc absorbția glucidelor. Un consum crescut de fibre pare să se asocieze cu o incidență mai scăzută a

cancerului colic. Anumite fibre au o ușoară acțiune hipocolesterolemiantă. Fibrele diminuează însă absorbția sărurilor minerale și a anumitor vitamine din grupul B. Administrarea suplimentară de fibre vegetale necesită aplicarea unor paliere succesive, datorită proastei toleranțe posibile la începutul tratamentului. Fibrele alimentare, al căror consum este în general insuficient, pot fi propuse pentru tratamentul constipației.

REGIM HIPERPROTIDIC

Acest tip de regim este indicat în cazul denutrițiilor. Aportul de proteine este superior valorii de 1,5 g/kg/zi. Proteinele trebuie să aibă o bună valoare biologică.

REGIM PENTRU LITIAZE RENALE

Oricare ar fi natura litiazei, este indispensabilă o diureză abundentă. Principiile regimurilor sînt rezumate în tabelul III-24.

TABELUL III-24. *Principii pentru regimurile din cursul litiazelor renale*

<i>Natura litiazei</i>	<i>Regim</i>
În toate cazurile	Diureză abundentă
Acid uric	Regim hipouricemiant
Acid oxalic	Diureză alcalină Evitarea alimentelor bogate în oxalați, precum măcrișul, reventul, spanacul, sparanghelul, țelina, sfecla, pătrunjelul, ceaiul, ciocolata, berea
Calciu	Diminuarea aporturilor calcice Acidifierea urinelor
Fosfați	Diminuarea alimentelor bogate în fosfor Acidifierea urinelor

REGIM DIABETIC

Vezi capitolul Endocrinologie, volumul 8

Format 1/16 (61 x 86)



PRINTED IN ROMANIA • Tiparul executat la Imprimeria
Institutului European pentru Cooperare Cultural-Științifică
Iași • str. Cronicar Mustea nr. 17 • C.P. 161 • cod 6600 •
Tel.Difuzare: 032/233731 • Fax: 032/230197

Prezenta Patologie medicală, elaborată de prestigioase personalități ale vieții medicale franceze, este un excelent instrument de lucru atât pentru studenții în medicină, cât și pentru medicii aflați la început de carieră. Stilul concis, didactic, bogăția informațiilor (toate aduse la zi) și, nu în ultimul rând, însăși structurarea materialului științific, recomandă această serie (pe care Institutul European o va edita în 11 volume) ca un ghid extrem de util în vederea pregătirii examenelor și a concursurilor.

Volumul II: NEFROLOGIE. CANCEROLOGIE. NUTRIȚIE

- **Dezechilibre hidroelectrolitice**
- **Glomerulonefrite**
- **Nefrite**
- **Nefropatii**
- **Insuficiență renală**
- **Epidemiologie și prevenirea cancerelor**
- **Tratamentele cancerelor. Strategii terapeutice**
- **Patologia prizei alimentare**
- **Prescripții dietetice**



INSTITUTUL EUROPEAN

ISBN 973-586-100-3

PREȚ: 19000 lei